

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie
der WE 04 im FB 1 der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. K.-O. Habermehl

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE RELATIVE BIOLOGISCHE
WIRKSAMKEIT SCHNELLER ELEKTRONEN
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BESTRAHLUNGSTIEFE
UNTER VERWENDUNG
UNTERSCHIEDLICH STRAHLENEMPFLINDLICHER
STÄMME VON ESCHERICHIA COLI B
(E. COLI B/R UND E. COLI BS-1)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Sabine Berger, geb. Altendorf, aus Berlin

1977

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie
der WE 04 im FB 1 der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. K.-O. Habermehl

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE RELATIVE BIOLOGISCHE
WIRKSAMKEIT SCHNELLER ELEKTRONEN
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BESTRAHLUNGSTIEFE
UNTER VERWENDUNG
UNTERSCHIEDLICH STRAHLENEMPFLINDLICHER
STÄMME VON ESCHERICHIA COLI B
(E. COLI B/R UND E. COLI BS-1)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Sabine Berger, geb. Altendorf, aus Berlin

Referent:

Professor Dr. Dieter Hartmann

Korreferent:

Professor Dr. Ing. D. Frost



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

revidiert am: 12.4.1977

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A EINLEITUNG	1
A 1 Die Wirkungsweise der hochenergetischen Elektronenstrahlung	1
A 2 Die Bestrahlungsdosis - Bedeutung, Meßmethoden, Wirkung, Verteilung	4
A 3 Die Relative Biologische Wirksamkeit	8
A 4 Die DNS als Treffbereich	12
A 5 Die Schädigung der DNS durch ionisierende Strahlen	13
A 6 Der Sauerstoffeffekt	14
A 7 Die Reparatur von Schäden, verursacht durch ionisierende Strahlen	15
A 8 Unterschiede zwischen E.coli B/r und E.coli Bs-1	16
A 9 Zielsetzung der eigenen Untersuchungen	18
B MATERIAL UND METHODEN	19
B 1 Material	19
B 2 Methoden	21
B 2.1. Fricke-Dosimetrie	21
B 2.2. Untersuchungen an Bakterien	24
B 2.2.1. Aufbereitung der Bakterien	24
B 2.2.2. Bestrahlung der Bakterien	25
B 2.2.3. Aufarbeitung der bestrahlten Bakterien	25
B 2.2.4. Ermittlung der "Tiefenwirkungskurve"	25
B 2.2.5. Rechnerische Ermittlung der Dosis-effektkurve	26
B 2.2.6. Experimentelle Ermittlung der Dosis-effektkurve	26
B 2.2.7. Konstruktion der biologischen Tiefen-dosiskurve	26
B 2.2.8. Dosiseffektkurven für 4 verschiedene Tiefen	27

C ERGEBNISSE

Seite

C 1	Dosimetrie	28
C 2	"Tiefenwirkungskurven"	32
C 3	Dosiseffektkurven in 1,49 cm Tiefe	38
C 4	Biologische Tiefendosiskurven	41
C 5	Vergleich der Dosiseffektkurven für 4 verschiedene Tiefen (1,49 cm, 5,05 cm, 10,39 cm und 13,95 cm)	43

D DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

D 1	Diskussion der eigenen Dosiseffektkurven	49
D 2	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Untersuchungen anderer Autoren	50
D 3	Versuch einer Deutung der unterschiedli- chen Ergebnisse unter Berücksichtigung des Dosisrateneffektes	51

E ZUSAMMENFASSUNG

56

F LITERATURVERZEICHNIS

57

A EINLEITUNG

Die Verwendung ionisierender Strahlen in Diagnostik und Therapie ist fester Bestandteil der Medizin. Für die Strahlenbehandlung der Tumore sind schnelle Elektronen von besonderem Wert. Wie die Tiefendosiskurve zeigt (s. Abb.2, S.31), besitzen sie im Vergleich zu Gammastrahlen eine kürzere Reichweite. Dadurch ist das Gewebe, das hinter dem zu bestrahlenden Gebiet liegt, einer geringeren Strahlenbelastung ausgesetzt. Schnelle Elektronen von ca. 35 MeV verursachen eine verhältnismäßig geringfügige Hautschädigung, da ihre maximale Energieabsorption in ca. 2 cm Tiefe liegt (105). Die Strahlenbelastung des Gesamtorganismus ist bei Herdbestrahlungen mit energiereichen Elektronen relativ gering (104).

Um die therapeutische Anwendung der schnellen Elektronen optimal nutzbar zu machen, sind in den letzten 20 Jahren zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt worden, die zwei Schwerpunkte erkennen lassen:

1. Die Forschung auf dem Gebiet der Biophysik, die sich mit den spezifischen Eigenschaften der Elektronenstrahlung und ihrer Wirkungsweise auf die bestrahlte Materie befaßt.
2. Strahlenbiologische Untersuchungen über die Manifestierung von Strahlenschäden in der lebenden Zelle.

A1 Die Wirkungsweise der hochenergetischen Elektronenstrahlung (Megavolt-, Betatron-, schnelle Elektronenstrahlung).

Ein Elektronenbeschleuniger (Betatron) emittiert Elektronen, die als nahezu paralleler Strahl austreten und alle die gleiche kinetische Energie besitzen (bis zu 50 MeV). Diese Elektronen werden als Primärelek-

tronen bezeichnet (26,105). Bei Zusammenstößen mit den Atomelektronen des bestrahlten Materials (Gas, Lösung, Plexiglas, Zellen) werden die Primärelektronen abgebremst bzw. gestreut und übertragen einen Teil ihrer Energie auf die Atomelektronen.

Kleinere Energieübertragungen können zur Anhebung von Valenzelektronen auf höhere Energieniveaus innerhalb von Atomen führen. Man spricht von einer Anregung des getroffenen Atoms bzw. Moleküls.

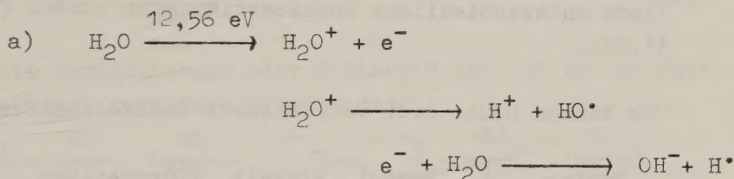
Ist die Menge der übertragenen kinetischen Energie größer ($> \text{ca. } 12 \text{ eV}$), kann das getroffene Elektron aus dem Atom herausgelöst werden. Man spricht in diesem Fall von einer Ionisation des Atoms oder Moleküls und bezeichnet die herausgelösten Elektronen als Sekundärelektronen. Sie sind ihrerseits in der Lage, Ionisationen hervorzurufen. Der Betrag ihrer kinetischen Energie und Reichweite ist in den meisten Fällen so gering, daß sie annähernd auf der Spur des Primärelektrons verbleiben.

Sekundärelektronen, die einen so hohen Energiebetrag übernommen haben, daß sie die Primärspur seitlich unter einem Winkel verlassen und eine eigene Bahn verfolgen können, werden als Deltateilchen oder δ -Elektronen bezeichnet (105).

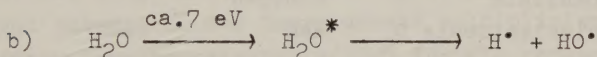
Nach der Einteilung von Platzmann (82) läuft der eben beschriebene Vorgang in der physikalischen Phase der Strahlenwirkung ab, die zur Anregung und Ionisation von Molekülen führt. In der physiko-chemischen Phase bilden sich diese Primärprodukte zu freien Atomen und Radikalen um, die - nach Einstellung eines thermischen Gleichgewichtes - miteinander oder mit noch nicht getroffenen Molekülen weiter reagieren (chemische Phase). Die daraus entstehenden molekularen Veränderungen können zu einer erheblichen Störung der Zellfunktion führen, die sich in der biologischen Phase schließlich im meßbaren Strahlenschaden manifestiert.

Man unterscheidet zwischen der "direkten" und "indirekten" Strahlenwirkung (26,40). Läuft der eben beschriebene Vorgang von der Energieabsorption bis hin zur Schädigung in ein und demselben Molekül ab (z.B. in einem DNS - Molekül), so liegt ein "direkter" Strahleneffekt vor. Beim "indirekten" Strahleneffekt dagegen erfolgen Energieaufnahme und Schädigung in getrennten Molekülen. In der Mehrzahl der Fälle von Zellbestrahlungen wird die Energie von Wassermolekülen absorbiert:

Durch Ionisation (a)

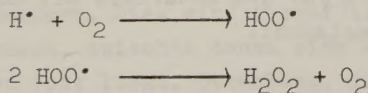


oder durch Anregung (b)



entstehen die Radiolyseprodukte $\text{H}^\bullet$, $\text{HO}^\bullet$ und e_{aq}^- (hydratisiertes Elektron).

Die reduzierenden Eigenschaften von e_{aq}^- oder $\text{H}^\bullet$ können bei Anwesenheit von Sauerstoff in oxydierende Reaktionsprodukte umgewandelt werden:



Die Radiolyseprodukte des Wassers können in der chemischen Phase durch Redoxvorgänge die Makromoleküle der Zelle in den Radikalzustand überführen. In diesen Molekülen entwickelt sich dann der endgültige Strah-

lenschaden.

A2 Die Bestrahlungsdosis - Bedeutung, Meßmethoden, Wirkung, Verteilung.

Für den Strahlentherapeuten ist die genaue Kenntnis der applizierten Strahlendosis von größter Bedeutung. Aber auch das strahlenbiologische Experiment erfordert eine exakte Dosimetrie. Nur auf dieser Grundlage lassen sich Befunde verschiedener Arbeitsgruppen vergleichen. Zahlreiche Autoren führen widersprüchliche Versuchsergebnisse allein auf ungenaue bzw. methodisch unterschiedliche Dosisbestimmungen zurück (5,29, 31,63).

Wir kennen heute drei verschiedene Dosiseinheiten:

Dosis	Symbol	Einheit	Kurzzeichen
1) Energiedosis	D	Rad	rd
2) Ionendosis	J	Röntgen	R
3) Äquivalentdosis D_q		Rem	rem

(24)

1) Die Energiedosis ist die international gebräuchliche Dosisgröße für Therapie und Forschung und hat folgende Definition:

"Die Energiedosis D, die von einer ionisierenden Strahlung in einem Material erzeugt wird, ist der Quotient aus der Energie dW_D , die auf das Material in dem Volumenelement dV durch die Strahlung übertragen wird und der Masse $dm = \rho dV$ des Materials mit der Dichte ρ in diesem Volumenelement."

$$D = \frac{dW_D}{dm} \quad (24)$$

$$1 \text{ rd} = 10^{-5} \text{ J/g} = 100 \text{ erg/g} = 6,242 \times 10^{13} \text{ eV/g}$$

$$1 \text{ eV} = 10^{-3} \text{ keV} = 10^{-6} \text{ MeV} = 1,6 \times 10^{-12} \text{ erg}$$

2) Der Begriff der Ionendosis wird bisweilen im deutschsprachigen Raum verwendet und zwar als Maßeinheit in der Messtechnik mittels Ionisationskammern oder zur Darstellung der Dosisleistung.

"Die Ionendosis J , die von einer ionisierenden Strahlung erzeugt wird, ist der Quotient aus der elektrischen Ladung dQ der Ionen eines Vorzeichens, die in der Luft in einem Volumenelement dV durch die Strahlung mittelbar oder unmittelbar gebildet werden, und $dm_L = \rho_L dV$, der Masse der Luft mit der Dichte ρ_L in diesem Volumenelement."

$$J = \frac{dQ}{dm_L} \quad (24)$$

Die Dosisleistung oder Dosisrate ist die in der Zeiteinheit gemessene Dosismenge $\dot{D}$.

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad \left(\frac{rd}{min} \right) \quad \text{bzw.} \quad \dot{J} = \frac{dJ}{dt} \quad \left(\frac{R}{min} \right)$$

3) Die Äquivalentdosis wird im Strahlenschutz benutzt und entspricht der Energiedosis multipliziert mit einem Bewertungsfaktor $q(RBW)$ für die entsprechende Strahlenart.

Es werden heute am häufigsten folgende Dosimetrieverfahren angewandt:

a) Die Ionisationsmethoden

Die Messungen erfolgen mit Hilfe sogenannter Ionisationskammern. Dies sind gasgefüllte Kammern mit zwei Elektroden, zwischen denen eine Spannung von mehreren hundert Volt liegt. Strahlung, die die Kammer durchläuft, erzeugt im Innern eine Ionisation, und die entstehenden Ionen wandern zu den entsprechenden Elektroden. Der entstehende mittlere Strom ist ein Maß für die Intensität der Strahlung (72,24,29,100).

b) Die Kalorimetrie

Ein bestimmter dosisabhängiger Anteil der Strahlenener-

gie wird in Wärmeenergie umgewandelt und führt zu einer Erwärmung des bestrahlten Festkörpers, die mit empfindlichen Meßgeräten bestimmt wird (5,24,29).

c) Chemische Methoden

Die chemische Dosimetrie beruht auf der strahlenbedingten Änderung der chemischen Zusammensetzung eines Testsystems. Das Eisensulfat- oder Fricke-dosimeter wird am häufigsten eingesetzt (5,24,29,31,32,33,83, 100). Ihm liegt die Oxydation von gelöstem FeSO_4 durch strahlenerzeugte OH-Radikale zugrunde, die von Fricke zum erstenmal untersucht wurde (32,33).



Die Konzentration der entstehenden Fe^{+++} - Ionen läßt sich spektrophotometrisch messen. Zwischen der Extinktion der Lösung und der absorbierten Dosis besteht eine feste Beziehung, die sich graphisch und mathematisch darstellen läßt (s.S.21 : Fricke-Dosimetrie).

Die chemische Dosimetrie wird oft für strahlenbiologische Experimente herangezogen, da sie über einen weiten Energiebereich (1-50 MeV) genaue Ergebnisse liefert (24), der Effekt nahezu unabhängig von der verwendeten Strahlungsart ist (99) und ein homogenes Medium vorliegt (25). Ein weiterer Vorteil liegt in der Tatsache, daß die Eisensulfatlösung im gleichen Gefäß und in der gleichen Position bestrahlt werden kann wie die Vergleichssubstanz (z.B.: Bakteriensuspension) (24).

d) Thermolumineszenz

Bestimmte chemische Verbindungen, z.B. Lithiumfluorid, haben die Eigenschaft, sichtbares oder UV-Licht auszusenden, wenn man sie nach der Applikation von ionisierender Strahlung erwärmt. Das Maximum der Lichtintensität oder die gesamte Lichtenergie werden gemessen (24,26).

e) Filmdosimetrie

Hier wird die absorbierte Dosis aus dem Grad der Schwärzung einer fotografischen Emulsion ermittelt (4,16,24,99).

f) "Biologische Dosimetrie"

Das Prinzip der Dosimetrie liegt darin begründet, daß aus der strahlenbedingten Veränderung einer Substanz oder eines Systems auf die absorbierte Dosis rückgeschlossen wird. Dies läßt sich auch auf ein biologisches System, z.B. eine Bakterienkultur, anwenden. Wambersie bestimmte die Tiefendosen eines 20-MeV-Betastrons nacheinander mit Hilfe der Ionisationskammer, der Fricke-dosimetrie, der Filmdosimetrie und mit *Escherichia coli* und verglich die Ergebnisse in einer gemeinsamen Graphik. Es zeigte sich, daß die angewendeten Methoden ebenbürtig waren und daß allein die Ionisationskammer etwas abweichende Ergebnisse zeigte (100).

Die Dosiseffektkurve

Die Dosiseffektkurve dient als Eichkurve für jede Form der Dosimetrie. Sie wird häufig zur Darstellung von strahlenbiologischen Versuchsergebnissen herangezogen. Als Effekt kann der Tod des Individuums, z.B. der Maus (91), gelten, eine Entwicklungsstörung bei Drosophilaembryonen (63) oder auch der Verlust der Fähigkeit, sichtbare Kolonien zu bilden, bei *E.coli* (25). Besonders im letzten Fall hat es sich bewährt, die Dosis nicht gegen den eigentlichen Effekt, also die Zahl der inaktivierten Bakterien, aufzutragen sondern gegen die Zahl der Überlebenden, die eine sichtbare Kolonie formen konnten. Die Zahlenangabe erfolgt in Prozenten. Als 100%-Wert dient die Zellzahl einer unbestrahlten Kontrolle (Überlebende = 100% - Abgetötete).

ie Tiefendosiskurve

ie Tiefendosiskurve informiert über die Eigenschaften der verwendeten Strahlenart. Durch Dosismessung in unterschiedlicher Entfernung von der Strahlenquelle wird bestimmt, welcher Prozentsatz einer an der Oberfläche eines Körpers eingestrahlten Dosis in den jeweiligen Tiefen zur Wirkung kommt. Für 35-MeV-Elektronen bestimmte Wideröe eine extrapolierte Reichweite von 17,5 cm (ca. 0 % relative Tiefendosis) (105). Durch Auftragen der Dosis in rd gegen die Tiefe in cm erhält man für jede an der Oberfläche eingestrahlte Dosis eine Tiefendosiskurve. Diese Einzelkurven lassen sich in einer relativen Tiefendosiskurve (Dosis in %, Tiefe in cm) vereinigen, indem der im Maximum der Einzelkurve (in etwa 2 cm Tiefe) gemessene Dosisbetrag als 100 %-Wert genommen wird und die anderen Dosisbeträge darauf bezogen werden.

Eine biologische Tiefendosiskurve erhält man durch Bestrahlung des biologischen Materials in unterschiedlichen Tiefen und Bestimmung des jeweiligen Strahleneffektes. Einer durch Oberflächenbestrahlung des gleichen Materials ermittelten Dosiseffektkurve entnimmt man die dem Effekt entsprechende Dosis und trägt diese dann in die biologische Tiefendosiskurve ein. Sollte sich der Verlauf dieser Kurve in irgendeiner Tiefe von der mit Frickedosimetrie erhaltenen Tiefendosiskurve unterscheiden, müßte man annehmen, daß die verwendete Strahlenart in dieser Tiefe eine erhöhte oder herabgesetzte Relative Biologische Wirksamkeit aufweist.

1.3 Die Relative Biologische Wirksamkeit (RBW)

Strahlenbiologische Experimente, die die Wirkung von gleichen Energiedosen aus unterschiedlichen Strahlenquellen untersuchten, führten dazu, daß der Begriff der Relativen Biologischen Wirksamkeit geprägt wurde (5,7,8,9,10,12,34,35,37,58,59,62,64,89). 1954 bestrahl-

te Fritz-Niggli Drosophilaeier und -puppen mit einer 31-MeV- und einer 180-keV-Strahlung und stellte fest, daß für die Erzielung eines bestimmten Effektes (Abtötung von 50% der Eier, bzw. Mutationsauslösung bei 50% der Puppen) bei der 31-MeV-Strahlung eine höhere Dosis benötigt wurde als bei der 180-keV-Strahlung (34). Markus und Sticinsky berichten von quantitativen Wirkungsunterschieden bei vergleichenden Bestrahlungsversuchen mit 200-keV-Röntgenstrahlen, 14-MeV-Röntgenstrahlen und 14-MeV-Elektronen (64).

Es zeigte sich, daß jeder Strahlenart ein bestimmter RBW-Faktor ($f_{RBW(u)}$) zugeordnet werden kann, der definiert ist als:

"das reziproke Verhältnis aus der Energiedosis D_i , die bei der interessierenden Strahlenart i eine bestimmte quantitativ erfaßbare biologische Wirkung hervorruft, und der Energiedosis D_o , die bei einer definierten Vergleichsstrahlung (z.B. ^{60}Co -Gammastrahlung oder hartgefilterte Röntgenstrahlung von 250 keV) unter sonst gleichen Bedingungen die gleiche Wirkung hervorruft."

$$f_{RBW(u)} = \frac{D_o(u)}{D_i(u)} \quad (24)$$

In einer Zusammenfassung unterschiedlicher Literaturangaben gibt Linden für die schnellen Elektronen eine RBW von 0,6 - 0,8 an im Vergleich zu 200-keV-Röntgenstrahlen (58).

Man nimmt an, daß die RBW mit dem linearen Energietransfer (LET) der jeweiligen Strahlung in Zusammenhang steht (15,26,43).

"Der LET von geladenen Teilchen mit der Energie E in einem Material ist der Quotient aus der Energie dE_L , die auf das Material durch ein Teilchen beim Überqueren der Weglänge ds örtlich im Mittel übertragen wird."

$$LET(L) = \frac{dE_L}{ds} \quad \left(\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}} \right) \quad (24)$$

Nach der Methode von Burch (15), der 1957 die ersten LET-Tabellen veröffentlicht hatte, berechneten Haynes und Dolphin (43) die Primär-, Sekundär- und Deltaelektronenspektren für schnelle Elektronen und daraus einen mittleren LET von $7,4 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (Mittelwert über die gesamte Reichweite der Elektronen). Sie stellten ferner fest, daß der LET an der Oberfläche einen Wert von $0,1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ hat, in geringeren Tiefen ein Plateau von etwa $7,4 \text{ keV}/\mu\text{m}$ erreicht, gegen Ende der Reichweite jedoch bis auf $30 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ansteigt. Außerdem betonten sie die Bedeutung der Deltateilchen, die einen sehr hohen LET aufweisen.

Diese Ergebnisse lassen sich recht gut mit den Überlegungen von Wideröe in Einklang bringen (105,106): Er führte die RBW der einzelnen Strahlenarten hauptsächlich auf deren unterschiedliche Ionisierungsdichte zurück. Die schnellen Elektronen besitzen entlang ihrer Primärspur ein vergleichsweise schwaches Ionisierungsvermögen. Am Ende der Primärbahnen und auf den Delta Spuren steigt die Zahl der Ionisationen jedoch auf das Doppelte an. Auch die Zahl der Deltateilchen nimmt in größerer Tiefe bis auf das fünffache zu. Diese "Bahnenden-Theorie" (106) konnte später von Berger (8) und Harder (41,42) bestätigt werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Die RBW ist abhängig vom LET (43).
2. Die RBW ist abhängig von der Ionisierungsdichte (105).
3. Deltaelektronen haben einen hohen LET (43).
4. Deltaelektronen haben eine hohe Ionisierungsdichte (105).
5. Im Abfallbereich der Tiefendosiskurve steigt der Anteil der Deltateilchen, nehmen LET und Ionisierungsdichte zu (43,105).

Diese Beobachtungen führten zu der Forderung, die RBW der Elektronenstrahlung müsse in größeren Tiefen zunehmen. Biologische und physikalische Tiefendosiskurve wä-

ren also in diesem Bereich nicht mehr identisch.

Markus und Sticinsky (63) bestrahlten *Drosophila*-eier mit 200 R einer 14-MeV-Elektronenstrahlung in einem Plexiglasphantom in den Tiefen 100%, 30% und 20% relativer Tiefendosis. Bei 20% und 30% relativer Tiefendosis konnten sie einen um 20% stärkeren Strahleneffekt nachweisen. Bei Bestrahlung von *Drosophila*-embryonen (64) und *Allium cepa* (65) beobachteten sie ebenfalls eine erhöhte RBW bei 30% relativer Tiefendosis. Schwarz, Berg und Botstein (90,91) bestimmten die LD_{50/30d} für Mäuse, die mit 35-MeV-Elektronen bestrahlt worden waren, und stellten in 12% relativer Tiefendosis eine RBW von 1,48 fest. Auch die Arbeiten von Wachsmann und Korb mit Erbsenkeimlingen (97) und von Peters und Breitling mit Gewebekulturen (81) bestätigten die Annahme, daß die RBW der schnellen Elektronen in der Tiefe zunimmt.

Iwasaki und Mitarbeiter (52) untersuchten die biologische Wirksamkeit von 29-MeV-Elektronen auf *Artemia*-Eier in 100%, 50% und 25% relativer Tiefendosis. Bei 50% betrug der erzielte Effekt das 1,16-fache, bei 25% das 1,32-fache des 100%-Wertes.

Eine Reihe anderer Autoren kam jedoch zu negativen Ergebnissen. So konnten Wambersie und Mitarbeiter, die *Escherichia coli* mit maximal 25.000 rd bestrahlten, in den Tiefen von 100% bis 24% relativer Tiefendosis keinen Wirkungsunterschied feststellen (25,99,100,101,102). Untersuchungen mit Zellkulturen, die Robinson (84,85) mit 750 rd in Tiefen mit 41%, 23,4% und 9,05% relativer Tiefendosis durchführte, ergaben negative Resultate.

Fehrentz (31) bestrahlte HeLa-Zellen mit 14-MeV-Elektronen in Tiefen bis zu 20% relativer Tiefendosis und fand keine Änderung der biologischen Wirksamkeit im Vergleich zur Oberfläche, wie auch Kim, Pinkerton und Laughlin, die mit gleichartigen Zellkulturen und 20-MeV-Elektronen arbeiteten (56,57).

Auch Fritz-Niggli und Schinz konnten die von Wideröe aufgestellte Hypothese nicht bestätigen. Sowohl ein- als auch vierstündige Drosophilaembryonen wurden von 30-MeV-Elektronen in Tiefen bis zu 12,25 cm in gleicher Weise in ihrer Entwicklung gehemmt wie an der Oberfläche (36,37). Huang und Mitarbeiter untersuchten die Hemmung des Wirbelsäulenwachstums durch 30-MeV-Elektronen in Tiefen bis zu 15 cm an jungen Mäusen (41). Sie konnten gleichfalls in der Tiefe keinen Anstieg der relativen biologischen Wirksamkeit beobachten.

Es zeigt sich also, daß trotz zahlreicher Arbeiten mit unterschiedlichem Untersuchungsmaterial die Vermutung, in der Tiefe stiege die RBW an, weder eindeutig bestätigt noch endgültig widerlegt werden konnte.

A4 Die DNS als Treffbereich

Bei der Interpretation von Dosiseffektkurven in halb-logarithmischer Darstellung unterscheidet man drei Inaktivierungsformen:

1. Die Kurve verläuft als Gerade (Eintrefferkurve).
2. Die Kurve verläuft als sogenannte Schulterkurve (Mehrtrefferkurve).
3. Die Kurve weist in höheren Dosisbereichen einen Knick auf. Man spricht von einem "resistenten Schwanz".

Diese unterschiedlichen Kurvenverläufe lassen sich mit Hilfe der Treffertheorie deuten, die folgendes besagt: Ein Treffer ist die Übertragung eines bestimmten Energiebetrages von der ionisierenden Strahlung auf die Zelle. Der beobachtete Effekt tritt ein, wenn eine bestimmte Anzahl von Treffern in einem besonders empfindlichen Bereich der Zelle erfolgt ist. Man be-

zeichnet diese empfindlichen Strukturen als Treffbereiche.

1. Eine sogenannte Eintrefferkurve ergibt sich, wenn bereits ein einziger Treffer einen Treffbereich so empfindlich schädigt, daß der Festeffekt eintritt.
2. Mehrtrefferkurven besagen, daß zur Auslösung des Effektes mehrere Treffer in dem Treffbereich erfolgt sein müssen.
3. Ein "resistenter Schwanz" liegt u.ä. dann vor, wenn der bestrahlte Bakterienstamm nicht ganz einheitlich ist sondern aus zwei Bakterienpopulationen besteht, die sich bezüglich ihrer Strahlenresistenz und damit ihres Treffbereiches unterscheiden.

Es besteht heute kein Zweifel darüber, daß die DNS der entscheidende Treffbereich ist (12,13,53,71,76,80). Pollard und Vogler, die die hemmende Wirkung von ⁶⁰Co-Bestrahlung auf einzelne Stoffwechselfunktionen von E.coli untersuchten, stellten folgende zeitliche Reihenfolge des Funktionsausfalls fest:

DNS - RNS - Ribosom - Protein - Lipid (76).

Pecevsky-Kučan und Kučan (80) betonen die höhere Strahlensensibilität der DNS-Synthese gegenüber der RNS-Synthese. Billen und Mitarbeiter berichten über Störungen im Ablauf der DNS-Reduplikation (12).

Zahlreiche andere Autoren untersuchten ebenfalls die DNS-Synthese nach ionisierender Strahlung (13,68,69,77).

A5 Die Schädigung der DNS durch ionisierende Strahlen.

Die durch die Strahlung erzeugten Radikale bewirken in der DNS Desaminierungen und Dehydroxylierungen, Bruch der Basen-Zucker-Bindung, Freisetzung von Phosphatgruppen, Oxydation des Zuckers, Peroxydation von Purinen und Pyrimidinen (26).

Die für die UV-Strahlen charakteristische Erzeugung von Thyminindimeren (98) konnte für ionisierende Strah-

len nicht nachgewiesen werden (61).

Als Folge der oben genannten Veränderungen treten Basenschäden, Einzelstrangbrüche, Doppelstrangbrüche, internukleolare Vernetzungen und Zerstörung von Wasserstoffbrücken auf.

Munson und Mitarbeiter beschreiben zwei Schädigungsarten, die zum Zelltod führen können (71):

Typ eins ist ein potentiell letaler Schaden, der durch Reparatur rückgängig gemacht werden kann und eine Abhängigkeit vom O_2 -Effekt zeigt.

Typ zwei ist ein stets letaler Schaden, der nicht repariert werden kann und O_2 -unabhängig ist (54,95).

Typ eins wird durch Einzelstrangbrüche und Basenschäden, Typ zwei durch Doppelstrangbrüche verursacht. Eine Interpretation dieser unterschiedlichen Schädigungsarten mit Hilfe der Treffbereichstheorie findet sich bei Munson und Mitarbeitern (71).

Brüche in den Nukleotidketten führen zur Unterbrechung des Replikations- und Transkriptionsvorganges oder zu Fehlinformationen, die Zellinaktivierung und Tod bzw. Mutationen zur Folge haben können (12).

Der Doppelkettenbruch benötigt etwa die 10-fache Energiemenge, die zum Einzelkettenbruch notwendig ist. Das Verhältnis Doppel- zu Einzelkettenbruch beträgt 1:10. Mit steigender Dosis nimmt die Zahl der Doppelkettenbrüche zu (26).

A6 Der Sauerstoffeffekt

Die Mechanismen des Sauerstoffeffektes wurden schon 1956 von Alper und Howard-Flanders beschrieben (2). Es hatte sich gezeigt, daß Mikroorganismen, die der ionisierenden Strahlung in unterschiedlichen Gasatmosphären ausgesetzt wurden, mit steigendem O_2 -Gehalt empfindlicher auf die Bestrahlung reagierten. Unter

A5 wurde schon der enge Zusammenhang zwischen Typ eins-Schäden und dem Sauerstoffeffekt erwähnt. Die Tatsache, daß unter Sauerstoffeinfluß die Einzelstrangbrüche in größerem Ausmaß zur Inaktivierung beitragen, läßt den Schluß zu, daß die Reparatursysteme der Zelle dabei nicht mehr zur vollen Wirkung gelangen können. Reparatur-defekte Stämme zeigen eine wesentlich geringere Abhängigkeit vom O_2 -Effekt (19,54).

Man vermutet, daß Sauerstoff und Reparaturmechanismen um gleiche Angriffspunkte konkurrieren. Der Sauerstoff, der eine starke Affinität zu den strahlenerzeugten Radikalen besitzt, überführt diese in den Peroxyd-Zustand, der irreversibel ist und ein Angreifen des Reparatursystems nicht zuläßt.

A7 Die Reparatur von durch ionisierende Strahlen verursachten Schäden.

Zahlreiche Untersuchungen über die Elimination von UV-Schäden haben zur weitgehenden Aufklärung der unterschiedlichen Restitutionsarten geführt (20,50,70). Die wichtigsten Reparaturtypen sind: Photoreaktivierung (87,88) und Dunkel- oder Exzisionsreparatur, ein Vorgang, bei dem das geschädigte DNS-Teilstück durch Endonukleasen herausgetrennt, unter Mitwirkung von Polymerasen neu synthetisiert und durch Ligasen wieder in den DNS-Strang eingefügt wird (45,48).

Berichte von Kaplan (54) und McGrath und Williams (67) ließen 1966 vermuten, daß auch die durch ionisierende Strahlen verursachten DNS-Brüche repariert werden könnten. Billen und Mitarbeiter beschreiben Reparaturvorgänge nach Röntgenbestrahlung von E.coli und stellen wesentliche Unterschiede zur UV-Reparatur fest (13). Da ionisierende Strahlen bevorzugt Einzelkettenbrüche verursachen, nimmt man an, daß die Reparatur in einer

Wiedervereinigung der Bruchstücke besteht.

Andere Autoren untersuchten die DNS-Degradierung nach ionisierender Bestrahlung (12,68,69,73,74,77). Nach der Bestrahlung findet ein starker Abbau der DNS statt, und die DNS-Bausteine werden an das Kulturmedium abgegeben. Strahlensensible Stämme von *E.coli* B wiesen dabei eine stärkere Degradierung auf (68). McGrath vermutete, daß bei den resistenteren Keimen die Nukleotidkettenbrüche wieder zusammengefügt werden könnten, so daß keine Startpunkte für die Degradierung mehr vorhanden seien (68). Auch Town nimmt die Degradierungsrate als Maß für unrepariert gebliebene Einzelkettenbrüche an (94).

Neuere Untersuchungen führten zu folgender Theorie (51,79,92): Wichtiger Bestandteil des Degradierungssystems ist ein Enzym, dessen Aktion durch einen "induzierbaren Inhibitor" (79) gehemmt werden kann. Bei den strahlenresistenten Keimen wird durch UV- oder ionisierende Bestrahlung die Transskription dieses Hemmfaktors induziert. Die Degradierung findet nicht oder in geringerem Maße statt, so daß die Reparatur des DNS-Stranges einsetzen kann.

Es ist noch nicht bekannt, ob der "induzierbare Inhibitor" selbst als Reparaturmechanismus angesehen werden kann (92). Town vermutet, daß es bei *Escherichia coli* zwei oder drei Systeme gibt, die sich bezüglich der beteiligten Enzyme, der Wachstoffsbedingungen und der Geschwindigkeit des Reparaturvorganges unterscheiden (95).

A8 Unterschiede zwischen *Escherichia coli* B/r und *Escherichia coli* Bs-1.

1958 berichtete R.F.Hill über Untersuchungen mit *E.coli* B, einem strahlenempfindlichen Stamm von *Escherichia coli* (44). Durch UV-Bestrahlung gelang ihr die

Induktion unterschiedlicher Mutanten des Wildstammes, die zum Teil strahlensensibler (E.coli Bs-1, Bs-2 und andere), zum Teil strahlenresistenter (E.coli B/r) waren (44,45,46).

Nach einer Tabelle von Wetzel (103) sind folgende phänotypische Unterschiede von besonderer Bedeutung:

Im Gegensatz zu E.coli B/r zeigt E.coli Bs-1:

- eine fehlende UV- und Röntgenresistenz
- fehlende Filamentbildung nach Bestrahlung
- fehlende Wirtszellreaktivierung (host-cell-activation - hcr⁻) und fehlendes Rekombinationsvermögen.

Andere Autoren geben weiter an:

- eine DNS-Degradierung von 90% (E.coli B/r: 55%) (68,74,80),
- eine D_{37} von 1,7 krd (E.coli B/r: 6 krd)(74),
- Fehlen des "induzierbaren Inhibitors"(75,79,92),
- Unabhängigkeit der Sensibilität von Sauerstoffeffekt (26) und Medium (75,79),
- antagonistische Wirkung von UV- und nachfolgender Röntgenbestrahlung (14),
- eine höhere Katalaseaktivität nach Bestrahlung (3).

Wie bereits auf S.15f ausgeführt, wird die erhöhte Strahlenempfindlichkeit von E.coli Bs-1 auf sein mangelhaftes oder fehlendes Reparatursystem zurückgeführt (19,50,55,67,68,78,86,92).

2. Zielsetzung der eigenen Untersuchungen

In der vorliegenden Arbeit sollen zwei unterschiedliche Methoden zur Untersuchung der relativen biologischen Wirksamkeit von 34-MeV-Elektronen in der Tiefe eines bestrahlten Phantoms angewendet werden.

1. Biologische Tiefendosiskurven

Bakteriensuspensionen der Stämme E.coli B/r und E.coli Bs-1 sollen in 11 verschiedenen Tiefen dem jeweiligen Prozentsatz einer an der Oberfläche eingestrahlten Dosis ausgesetzt werden. Mit Hilfe der Dosiseffektkurve soll hieraus die biologische Tiefendosiskurve konstruiert werden.

Ein Vergleich mit der durch Frickedosimetrie ermittelten relativen Tiefendosiskurve soll Aufschluß geben über die Frage, ob sich der von Wideröe (105) vermutete und von einigen Autoren bestätigte Anstieg der RBW in größeren Tiefen nachweisen läßt.

2. Relative biologische Wirksamkeit von 34-MeV-Elektronen in unterschiedlichen Tiefen

Nach Bestrahlung der Suspensionen von E.coli B/r und E.coli Bs-1 in vier unterschiedlichen Tiefen sollen die daraus ermittelten Dosiseffektkurven miteinander verglichen werden.

Durch die Verwendung zweier unterschiedlich strahlenempfindlicher Bakterienstämme soll geprüft werden, ob eine Änderung der relativen biologischen Wirksamkeit in der Tiefe eines bestrahlten Phantoms durch das unterschiedliche Reparaturvermögen eines hcr^- - und eines hcr^+ - Stammes von E.coli B - Mutanten nachweisbar wird.

B MATERIAL UND METHODEN

B 1 Material

Es wurden die Bakterienstämme *Escherichia coli* B/r und *Escherichia coli* Bs-1 verwandt, die dem Institut freundlicherweise von Frau Dr.F.Hill (Radiological Research Laboratory Columbia University New York City) zur Verfügung gestellt wurden und seit 1958 im Abstand von 2 Monaten einer Passage auf Bouillon-Schrägagar unterzogen werden.

Die für die Vor- und Hauptpassage verwendete Bouillon hat folgende Zusammensetzung:

- 8 g Bacto Nutrient Broth Dehydrated Nr. 0003-01 der Firma DIFCO - Detroit, Michigan, USA
- 5 g NaCl
ad 1000 ml aqua tridest.
pH 6,8

Der Agar, in den die Verdünnungen der bestrahlten Lösung suspendiert wurden, besteht aus:

- 23 g Bacto Nutrient Agar Dehydrated Nr. 0001-01 der Firma DIFCO - Detroit, Michigan, USA
ad 1000 ml aqua tridest.
pH 6,8

Der Agar wurde 30 Minuten lang bei $t = 121^{\circ}\text{C}$ und $p = 1$ atü autoklaviert und im Wasserbad bis auf 43°C abgekühlt.

Das Waschen der Bakterien und die Herstellung der Suspension erfolgte mit folgender Pufferlösung (Isopuffer):

- 10,625 g NaCl
- 11,857 g Na_2HPO_4
- 2,2675 g KH_2PO_4
ad 1000 ml aqua tridest.

Die für die Fricke - Dosimetrie benutzte Lösung,
 $10^{-3}\text{M } (\text{NH}_4)_2 \text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O} + 10^{-3}\text{M NaCl}$ in 0,8N H_2SO_4 ,

wird hergestellt aus:

392,14 mg $(\text{NH}_4)_2 \text{Fe}(\text{SO}_4)_2$
58,44 mg NaCl
ad 1000 ml 0,8N H_2SO_4

Die Bestrahlungen wurden mit dem 35-MeV-Asklepitron
der Firma Brown, Bowerie & Cie. AG, Mannheim, vorgenom-
men.

Energie:	34 MeV
Streukörper:	P_2
mittl. Dosisleistung:	300 r/min
Tubuslumen:	14 x 14 cm

An diesem Gerät erfolgte die Vorwahl der einzustrah-
lenden Dosis in Impulseinheiten - kiks -. In den eige-
nen Untersuchungen wurde mit Hilfe der Fricke - Dosi-
metrie der Umrechnungsfaktor von kik in rd = 1,21
festgelegt (vgl. Tab.3). Alle in dieser Arbeit angege-
benen Energiedosen wurden mit Hilfe dieses Faktors be-
rechnet.

Zur Bestimmung der Trübung der Bakteriensuspension
diente ein lichtelektrisches Kolorimeter der Firma
Dr.B.Lange, Berlin, Modell J.

Die Extinktionen der Fe^{2+} -Lösung wurden mit dem Spek-
tralphotometer PMQ II der Firma Carl Zeiss gemessen.
Die Messungen wurden bei 305 nm in Quarzküvetten von
1,00 cm Schichtdicke durchgeführt.

B 2 Methoden

B 2.1. Fricke-Dosimetrie

Je 8 ml Fe^{2+} -Lösung wurden in 10 ml-Glasampullen der Firma AMPEX & Co., Berlin, gefüllt. Der Durchmesser dieser Ampullen betrug 17,8 mm, die Füllhöhe bei 8 ml 38 mm. Um zu vermeiden, daß das Meßergebnis durch an der Innenwand haftende Unreinheiten verfälscht wurde, wurden die Ampullen vor der Verwendung 24 Stunden in einem Chromschwefelsäurebad gereinigt und anschließend gründlich gespült.

Zwei gefüllte Ampullen wurden nicht der Bestrahlung unterzogen und dienten der Bestimmung des Kontrollwertes für unbestrahlte Lösung.

22 gefüllte Ampullen wurden paarweise hintereinander auf eine 2 cm hohe Plexiglasplatte geklebt und in ein ebenfalls aus Plexiglas bestehendes Phantom gestellt, das mit Wasser gefüllt wurde (s.Abb.1, S.22).

Maße des Phantoms: Länge $a = 30$ cm, Breite $b = 23$ cm, Höhe $c = 23$ cm.

Maße der Plexiglasplatten: Länge $l = 20$ cm, Breite $r = 20$ cm, Höhe $h = 2$ cm, Gesamthöhe der vier Platten $p = 8$ cm.

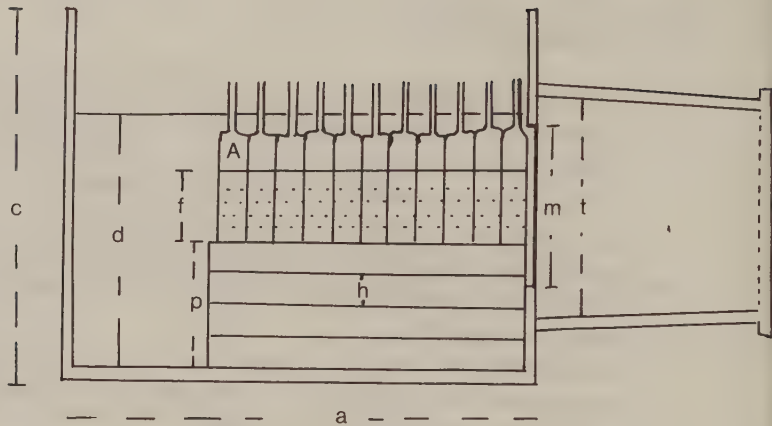
Füllhöhe des Wasserphantoms $d = 16$ cm

Füllhöhe der Ampullen $f = 3,8$ cm.

Die dem Bestrahlungstubus zugewandte Seite des Phantoms besaß ein rundes Fenster (Durchmesser $m = 10$ cm), das mit einer Membran aus Plastikfolie verschlossen war. Die die Ampullen tragende Platte wurde durch drei darunter liegende Platten in eine Position gebracht, in der die halbe Füllhöhe der Ampullen auf einer Ebene mit dem waagerechten Durchmesser des Fensters lag. Dadurch war gewährleistet, daß das Zentrum des durch das Fenster eintretenden Elektronenbündels gleichmäßig auf alle Ampullen einwirkte.

Der Abstand zwischen der Membran und der Vorderfront des ersten Ampullenpaares betrug 0,6 cm. Da die Ampul-

Seitenansicht:



Aufsicht:

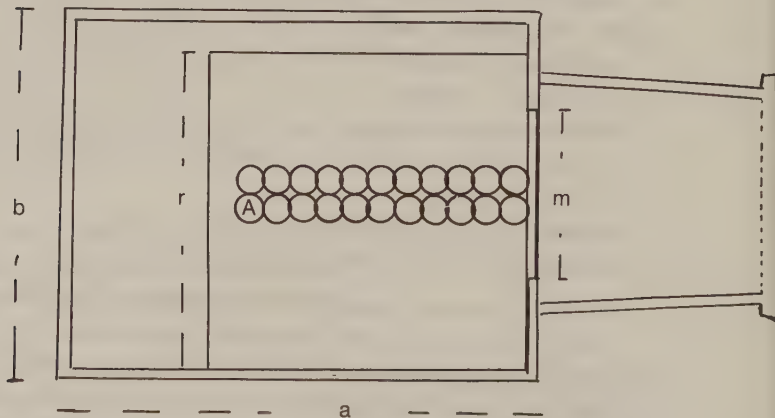


Abb.1: Versuchsaufbau zur Bestrahlung der Fricke-Lösung bzw. Bakteriensuspension.

A	Ampulle	f	Füllhöhe der Ampulle
As	Asklepitron 35	h	Plattenhöhe
a	Phantomlänge	m	Ø des Fensters
b	Phantombreite	p	Gesamthöhe d.Platten
c	Phantomhöhe	r	Plattenbreite
d	Füllhöhe d.Wassers	t	Tubuslumen

len einen Durchmesser von 1,78 cm hatten, wurden für die einzelnen Paare folgende Tiefen berechnet (es wird jeweils die Strecke zwischen Membran und Ampullenmitte angegeben):

- | | |
|-------------|--------------|
| 1) 1,49 cm | 7) 12,17 cm |
| 2) 3,27 cm | 8) 13,95 cm |
| 3) 5,05 cm | 9) 15,73 cm |
| 4) 6,83 cm | 10) 17,51 cm |
| 5) 8,61 cm | 11) 19,29 cm |
| 6) 10,39 cm | |

Der Bestrahlungstubus wurde an die Außenwand des Phantoms herangefahren. Das Fenster des Phantoms lag zentral in der Tubusöffnung.

Der Versuch wurde mit vier unterschiedlichen Dosierungen durchgeführt:

- 1) 5.000 kiks, 2) 10.000 kiks, 3) 15.000 kiks,
4) 20.000 kiks.

Nach der Bestrahlung erfolgte die Extinktionsmessung der Lösung aus den einzelnen Ampullen. Die absorbierte Dosis in rd wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$(1) D = \frac{1,602 \times 10^{-15} \times N \times \Delta E_{305}}{E_M \times d \times G} \text{ rd}$$

(Formel der Int. Atomic Energy Agency)

ΔE_{305} = Extinktionsdifferenz zwischen bestrahlter und unbestrahlter Lösung, gemessen bei 25°C, 305nm, 1cm Schichtdicke

N = Loschmidtsche Zahl = $6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

E_M = molare Extinktion von Fe^{+++} , gemessen in 0,8N H_2SO_4 bei 25°C = 2201

G = radiochemische Ausbeute an Fe^{+++} -Ionen pro 100eV = 15,4

d = relative Dichte von 0,8N H_2SO_4 bei 25°C = $1,034 \text{ g cm}^3$

Nach Einsetzen der Konstanten und des Korrekturfaktors für von 25°C abweichende Temperaturen (T) zur Zeit der Messung erhält man die Gleichung:

$$(2) D = \Delta E_{305} \times 2,765 \times 10^4 \times (1 + 0,0068(25-T)) \text{ rd}$$

Für jede der vier eingestrahelten Dosen wurde eine Tiefendosiskurve aufgestellt, in der die errechneten Dosisbeträge gegen die Tiefe aufgetragen wurden. Durch Umwandlung der absoluten Dosiswerte in Prozent der höchsten absorbierten Dosis wurden die vier Tiefendosiskurven zu einer relativen Tiefendosiskurve vereinigt.

B 2.2. Untersuchungen an Bakterien

B 2.2.1. Aufbereitung der Bakterien

Für die Vorpassage wurde eine Öse des Bakterienmaterials vom Schrägagar auf 50ml Bouillon überimpft und für ca. 65 Stunden unter gleichmäßigem Rühren auf einem Magnetrührer bei 37°C inkubiert.

Für die Hauptpassage wurde 1ml der Vorpassage in 450ml Bouillon pipettiert und für 24 Stunden auf einem Schüttelgerät bei 37°C inkubiert.

Am Bestrahlungstag wurden die Bakterien 10 Minuten bei ca. 6000 g zentrifugiert, der Überstand verworfen und das Sediment mit ca. 60ml des Isopuffers aufgeschüttelt. Dieser Vorgang wurde noch 3 mal wiederholt und diente dem gründlichen Auswaschen der Nährbouillon.

Die Lichtstreuung der gereinigten Bakteriensuspension wurde auf der Skala eines lichtelektrischen Kolorimeters als Extinktion abgelesen und mit Isopuffer auf $E = 0,33$ eingestellt (entspricht ca. $1,75 \times 10^9$ Keimen pro ml).

Bis zum Beginn der Bestrahlung wurde die Bakteriensuspension unter gleichmäßigem Rühren mit einem Magnetrührer in Eis gekühlt.

B 2.2.2. Bestrahlung der Bakterien

Der Versuchsaufbau entspricht dem der Fricke-Dosimetrie (s. Abb. 1, S. 22).

Durch Füllen des Phantoms mit einem Eis-Wasser-Gemisch wurde die Temperatur im Innern konstant auf 0°C bis $+1^{\circ}\text{C}$ gehalten, um eine Vermehrung der Bakterien während des Bestrahlungsvorganges zu verhindern.

B 2.2.3. Aufarbeitung der bestrahlten Bakterien

Nach der Bestrahlung wurde für jede Ampulle eine Verdünnungsreihe angelegt, ebenfalls unter Kühlung in Eis. Die höchste Verdünnungsstufe betrug 10^{-7} der unverdünnten Suspension. Aus drei zählbaren Verdünnungsstufen jeder Reihe wurden je 0,4 ml in je zwei Plastikpetrischalen eines Durchmessers von 100 mm suspendiert, die mit ca. 20 ml flüssigem Agar gefüllt und sofort mit einem Deckel bedeckt wurden. Die Temperatur des Agars betrug 43°C . Nach Verfestigung des Agars wurden die Platten gewendet, um das Herabtropfen kondensierten Wassers vom Deckel zu verhindern, und ca. 60 Stunden bei 37°C bebrütet.

Anschließend wurden die auf den Agarplatten gewachsenen Kolonien ausgezählt und in Prozentzahlen umgerechnet. Der 100%-Wert wurde durch das Mittel aus beiden unbestrahlten Kontrollampullen bestimmt.

B 2.2.4. Ermittlung der "Tiefenwirkungskurve"

Vor der Bestrahlung wurden alle 11 Ampullenpaare mit der Bakteriensuspension gefüllt. Die erste Kontrollampulle wurde ebenfalls gefüllt und in Eis aufbewahrt, die zweite wurde erst nach Beendigung der Bestrahlung mit der weiterhin eisgekühlten und gerührten Suspension gefüllt. Es wurde mit folgenden Dosen bestrahlt:

<u>E.coli B/r</u>	
<u>(kiks)</u>	<u>(rd)</u>

30.000	36.300
--------	--------

20.000	24.200
--------	--------

<u>E.coli Bs-1</u>	
<u>(kiks)</u>	<u>(rd)</u>

15.000	18.150
--------	--------

16.320	19.747
--------	--------

Der in den einzelnen Tiefen zur Wirkung kommende Prozentsatz der vorn eingestrahltten Dosis und sein Betrag in rd wurden mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie bestimmt.

In einer graphischen Darstellung wurde die Überlebensrate gegen die Bestrahlungstiefe im halblogarithmischen Maßstab aufgetragen.

B 2.2.5. Rechnerische Ermittlung der Dosiseffektkurve

Die in dem oben beschriebenen Versuch ermittelten Überlebensraten wurden nicht gegen die Tiefe aufgetragen sondern gegen den Dosisbetrag, der sich mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie jeder Ampullentiefe zuordnen ließ.

B 2.2.6. Experimentelle Ermittlung der Dosiseffektkurve

Die Bestrahlung der Bakteriensuspension erfolgte nur im vordersten Ampullenpaar (1,49cm Tiefe, 100% relative Tiefendosis). Die tiefer stehenden 10 Paare wurden mit aqua tridest. gefüllt. Nach jeder eingestrahltten Dosis wurde das vordere Paar gegen ein neues mit unbestrahlter Bakteriensuspension gefülltes Paar ausgetauscht und bis zum Ende des Versuchs in Eis aufbewahrt. Die Bestrahlungsdosen sind aus den Tabellen 8 und 9 ersichtlich (s.S.40).

Die Überlebenszahlen in Prozent wurden gegen die Dosis im halblogarithmischen Maßstab aufgetragen.

B 2.2.7. Konstruktion der biologischen Tiefendosiskurve

In einem Vergleich zwischen der experimentellen Dosis-effektkurve und der aus der Tiefenwirkungskurve konstruierten Dosiseffektkurve wurde das Verhältnis der Dosen bestimmt, die einen gleichen Effekt hervorriefen.

$$(3) \frac{D_{\text{Fricke}}}{D_{\text{exp}}} = F \quad (F = \text{Faktor})$$

$$(4) \frac{D_{\text{Fricke}}}{D_{\text{exp}}} = \frac{R}{X}$$

$$(5) X = \frac{R \times D_{\text{exp.}}}{D_{\text{Fricke}}}$$

- R : In der Fricke-Dosimetrie bestimmter relativer Tiefendosiswert für die Tiefe t (in Prozent).
- $D_{\text{exp.}}$: Dosis, die bei der experimentellen Bestimmung der Dosiseffektkurve zum gleichen Effekt führte wie D_{Fricke} (in rd).
- D_{Fricke} : Absoluter Dosiswert für die Tiefe t, ermittelt durch Multiplikation von R mit derjenigen Oberflächendosis, die zur Bestimmung der Tiefenwirkungskurve eingestrahlt worden war (in rd). Abzisse der rechnerisch ermittelten Dosiseffektkurve.
- X : Relative biologische Tiefendosis für die Tiefe t (in Prozent)

Durch lineares Auftragen von X gegen die Tiefe t erhielt man die biologische Tiefendosis Kurve, die mit der durch Fricke-Dosimetrie ermittelten Kurve (R gegen t) in einer graphischen Darstellung vereinigt wurde.

B 2.2.8. Dosiseffektkurven für 4 verschiedene Tiefen

Vier Ampullenpaare in den Tiefen 1,49cm (100% relative Tiefendosis), 5,03cm (93%), 10,34cm (59,5%) und 13,88cm (22,5%) wurden mit der Bakteriensuspension gefüllt, die anderen 7 Paare mit aqua tridest. Die Bestrahlung erfolgte wie in dem auf S.26 unter B 2.2.6. beschriebenen Versuch. Die Dosierungen sind aus den Tabellen 11,11a, 12,12a ersichtlich.

Die für die einzelnen 4 Tiefen ermittelten Dosiseffektkurven wurden in einer gemeinsamen Graphik dargestellt.

C ERGEBNISSE

C 1 Dosimetrie

Abbildung 2 zeigt den Dosisabfall in Wasser für 34-MeV-Elektronen bis in eine Tiefe von 29,9 cm (s.S.31). Aus den absoluten Dosisbeträgen der Tabellen 1 a - 1 e wurden die relativen Tiefendosen der Tabelle 2 errechnet, die in der graphischen Darstellung erscheinen. Die in Tabelle 1 a wiedergegebenen Meßwerte wurden wegen der großen Streubreite als Folge der geringen Dosis nicht zur Ermittlung der relativen Tiefendosiskurve herangezogen.

Die Tiefendosiskurve fällt in den ersten Zentimetern nur langsam ab. Bei Bestimmung der Tiefendosiskurve unter Verwendung der Ionisationskammer wird in 2,0 cm Tiefe ein Maximum der absoluten Strahlung ermittelt. In den vorliegenden Versuchen ist dieses Maximum infolge des Durchmessers der verwendeten Ampullen überwiegend im Meßwert der ersten Ampulle enthalten.

In 5,05 cm Tiefe hat die Dosis erst um 6,7% abgenommen. Im Bereich von 5,05 cm bis 13,95 cm erfolgt ein steiler Abfall der Dosis um 71,6% von 93,3% auf 21,7%. Von 13,95 cm bis 19,29 cm verläuft die Kurve wieder flacher, die Dosis nimmt nur noch um 15,2% ab. In 19,29 cm Tiefe kommen nur noch 6,5% der Oberflächendosis zur Wirkung.

Der in Tabelle 3 angegebene Umrechnungsfaktor k_{ik} in $rd = 1,21$ findet in den Hauptversuchen bei der Festlegung der Energiedosis Verwendung (s.S.20).

Tabellen 1 a - 1 e

Fricke-Dosimetrie

Eisen-II-Ammoniumsulfatlösungen nach Fricke wurden in 11 unterschiedlichen Tiefen mit 34-MeV-Elektronen bestrahlt. Die absorbierte Dosis D wurde nach Gleichung (2)(s.S.24) aus dem Mittelwert E_m der von einem Ampullenpaar, E_1 und E_2 , bei 305 nm gemessenen Extinktionen errechnet. Es wurden insgesamt 5 Versuche mit 4 Strahlendosen durchgeführt: 1a) 5.000 kiks, 1b) 10.000 kiks, 1c) 15.000 kiks, 1d) 20.000 kiks, 1e) 20.000 kiks (s.S.21 ff).

1a) Eingestrahelte Dosis: 5.000 kiks

Tiefe (cm)	Temp. (°C)	E_1	E_2	E_m	D (rd)	D (%)
1,49	22,0	0,215	0,219	0,217	6.128	92,8
3,27	22,0	0,226	0,241	0,234	6.608	100,0
5,05	22,0	0,207	0,207	0,207	5.846	88,5
6,83	22,0	0,186	0,202	0,194	5.479	82,9
8,61	22,0	0,173	0,190	0,182	5.140	77,8
10,39	22,0	0,143	0,152	0,148	4.180	63,3
12,17	22,0	0,112	0,112	0,112	3.163	47,9
13,95	22,0	0,081	0,064	0,073	2.062	31,2
15,73	22,0	0,040	0,070	0,055	1.553	23,5
17,51	22,0	0,024	0,046	0,035	988	15,0
19,29	keine	Messung				
Kontr.	22,0	0,000	0,000	0,000		

1b) Eingestrahelte Dosis: 10.000 kiks

Tiefe (cm)	Temp. (°C)	E_1	E_2	E_m	D (rd)	D (%)
1,49	22,0	0,442	0,442	0,442	11.917	100,0
3,27	22,0	0,404	0,403	0,404	11.409	95,7
5,05	22,0	0,391	0,394	0,393	11.098	93,1
6,83	22,0	0,364	0,363	0,364	10.279	86,3
8,61	22,0	0,315	0,311	0,313	8.839	74,2
10,39	22,0	0,250	0,252	0,251	7.088	59,5
12,17	22,0	0,170	0,170	0,170	4.800	40,3
13,95	22,0	0,088	0,089	0,089	2.513	21,1
15,73	22,0	0,052	0,044	0,048	1.356	11,3
17,51	22,0	0,032	0,035	0,034	960	8,1
19,29	22,0	0,028	0,030	0,029	819	6,9
Kontr.	22,0	0,000	0,000	0,000		

Fricke-Dosimetrie

Tabellen 1 c - 1 e

1c) Eingestrahlte Dosis: 15.000 kiks

Tiefe (cm)	Temp. (°C)	E ₁	E ₂	E _m	D (rd)	D (%)
1,49	22,0	0,638	0,626	0,632	17.848	100,0
3,27	22,0	0,629	0,624	0,627	17.706	99,2
5,05	22,0	0,598	0,591	0,595	16.803	94,1
6,83	22,0	0,542	0,542	0,542	15.306	85,8
8,61	22,0	0,473	0,464	0,469	13.245	74,2
10,39	22,0	0,385	0,350	0,368	10.392	58,2
12,17	22,0	0,250	0,249	0,250	7.060	39,6
13,95	22,0	0,130	0,127	0,129	3.643	20,4
15,73	22,0	0,065	0,064	0,065	1.836	10,3
17,51	22,0	0,048	0,047	0,048	1.356	7,6
19,29	22,0	0,038	0,039	0,039	1.101	6,2
Kontr.	22,0	0,000	0,000	0,000		

1d) Eingestrahlte Dosis: 20.000 kiks

Tiefe (cm)	Temp. (°C)	E ₁	E ₂	E _m	D (rd)	D (%)
1,49	22,0	0,868	0,881	0,875	24.687	100,0
3,27	22,0	0,875	0,875	0,875	24.687	100,0
5,05	22,0	0,812	0,820	0,816	23.044	93,3
6,83	22,0	0,739	0,750	0,745	21.039	85,2
8,61	22,0	0,640	0,648	0,644	18.187	73,6
10,39	22,0	0,525	0,522	0,524	14.798	59,9
12,17	22,0	0,366	0,361	0,364	10.279	41,6
13,95	22,0	0,201	0,214	0,208	5.874	23,8
15,73	22,0	0,104	0,107	0,106	2.993	12,1
17,51	22,0	0,059	0,059	0,059	1.666	6,7
19,29	22,0	0,053	0,056	0,055	1.554	6,3
Kontr.	22,0	0,000	0,000	0,000		

1e) Eingestrahlte Dosis: 20.000 kiks

Tiefe (cm)	Temp. (°C)	E ₁	E ₂	E _m	D (rd)	D (%)
1,49	24,0	0,880	0,870	0,875	24.369	100,0
3,27	24,0	0,855	0,845	0,850	23.673	97,1
5,05	25,0	0,820	0,810	0,815	22.535	92,5
6,83	25,5	0,755	0,745	0,750	20.670	85,1
8,61	25,0	0,662	0,642	0,652	18.028	74,0
10,39	25,0	0,534	0,515	0,525	14.516	59,6
12,17	25,5	0,360	0,348	0,354	9.788	40,2
13,95	25,0	0,188	0,188	0,188	5.198	21,4
15,73	25,0	0,100	0,093	0,097	2.682	11,0
17,51	25,4	0,070	0,072	0,071	1.963	8,1
19,29	25,5	0,056	0,057	0,057	1.576	6,5
Kontr.	25,0	0,000	0,000	0,000		

Tabelle 2

Ermittlung der relativen Tiefendosiskurve aus den relativen Dosiswerten D(%) der Tabellen 1 b - 1 e

Tiefe (cm)	Vers.b D(%)	Vers.c D(%)	Vers.d D(%)	Vers.e D(%)	Mittelwert D _m (%)
1,49	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
3,27	95,7	99,2	100,0	97,1	98,0
5,05	73,1	94,1	93,3	92,5	93,3
6,33	86,3	85,8	85,2	85,1	85,6
8,61	74,2	74,2	73,6	74,0	74,0
10,39	59,5	58,2	59,9	59,6	59,3
12,17	40,3	39,6	41,6	40,2	40,4
13,95	21,1	20,4	23,8	21,4	21,7
15,73	11,3	10,3	12,1	11,0	11,2
17,51	8,1	7,6	6,7	8,1	7,6
19,29	6,9	6,2	6,3	6,5	6,5

Tabelle 3

Bestimmung des Umrechnungsfaktors kik in rad

Ver- such	eingestrahlte Dosis (kiks)	absorbierte Dosis (rd) (100%-Wert)	Umrechnungs- faktor	Mittel- wert
b	10.000	11.906	1,19	1,21
c	15.000	17.831	1,19	
d	20.000	24.687	1,23	
e	20.000	24.359	1,22	

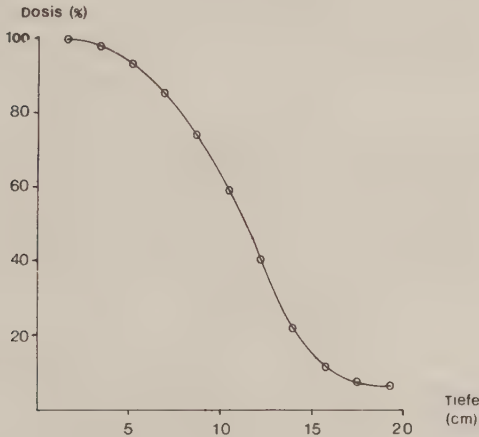


Abb. 2: Relative Tiefendosiskurve für 34-MeV-Elektronen, bestimmt durch Bestrahlung von Eisen-II-ammoniumsulfatlösung nach Fricke in 11 unterschiedlichen Entfernungen von der Strahlenquelle (vgl. Tab. 2).

C 2 "Tiefenwirkungskurven"

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Überlebensraten von *E.coli* B/r nach Bestrahlung in 11 unterschiedlichen Tiefen. In Tabelle 4 betrug die Oberflächendosis 24.200 rd, in Tabelle 5 betrug sie 36.300 rd. Die Überlebensraten von *E.coli* Bs-1 nach Einstrahlung von 18.150 rd bzw. 19.747 rd finden sich in den Tabellen 6 und 7. Die Versuchsergebnisse wurden sowohl linear (s.Abb.3) als auch semilogarithmisch (s.Abb.4) dargestellt.

Abbildung 3 zeigt, daß die Überlebensraten entsprechend dem Dosisabfall mit der Tiefe zunehmen. Wie in der Tiefendosiskurve (s.Abb.2, S.31) besteht in den ersten cm ein Plateau, dem ein Zunehmen der Steigung und, auf den letzten cm, ein erneutes Abflachen der Kurven folgen. Während der Beginn der Abflachung in der Tiefe bei beiden Stämmen (mit Ausnahme einer Oberflächendosis von 36.300 rd bei *E.coli* B/r) in etwa 16 cm Tiefe liegt, verschiebt sich das Anfangsplateau mit zunehmender Empfindlichkeit der Stämme und mit zunehmender Oberflächendosis in die Tiefe, beim Bs-1 mit höherer Dosierung bis in 14 cm Tiefe. Zur Interpretation der in geringer Tiefe bzw. mit hoher Dosierung erhaltenen Ergebnisse eignet sich daher die semilogarithmische Darstellung besser.

Die Abbildung 4 verdeutlicht die hohe Strahlenempfindlichkeit des *E.coli* Bs-1 gegenüber *E.coli* B/r. Bei einer Oberflächendosis von 18.150 rd überleben beim *E.coli* Bs-1 in 15,73 cm Tiefe 35,1%, während beim *E.coli* B/r in gleicher Tiefe bei sogar doppelter Dosis (36.300 rd Oberflächendosis) 47,77% überleben.

Im Bereich hoher Dosen, also in geringer Tiefe, ist die Empfindlichkeit des *E.coli* Bs-1 ausgeprägter als in größerer Tiefe, d.h. bei niedrigen Dosen.

Eine Erhöhung der Oberflächendosis führt beim Bs-1 zu einer stärkeren Senkung der Überlebensrate als bei *E.coli* B/r.

Abbildungen 3 und 4

"Tiefenwirkungskurven"

für 34-MeV-Elektronen, bestimmt durch Messung der Überlebensraten von *E.coli* B/r und *E.coli* BS-1 nach Bestrahlung in 11 unterschiedlichen Entfernungen von der Strahlenquelle mit je zwei unterschiedlichen Oberflächendosen (vgl. Tab. 4 - 7, S. 34 ff).

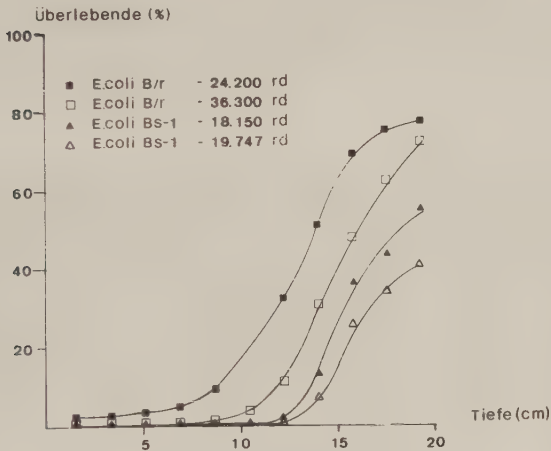


Abb. 4: Darstellung im linearen Maßstab

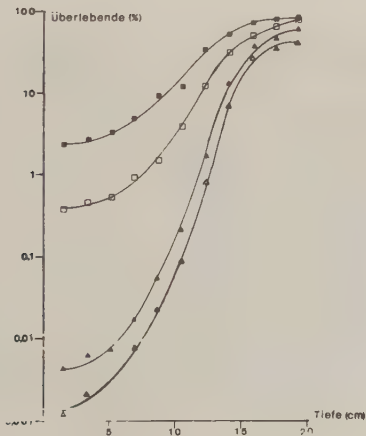


Abb. 4: Darstellung im semilogarithmischen Maßstab

Tabelle 4

Bestrahlung von E.coli B/r in 11 unterschiedlichen Tiefen mit 34-MeV-Elektronen in Glasampullen von 1,78 cm Ø. Die eingestrahlte Dosis betrug 20.000 kiks entsprechend einer $D_{100\%}$ von 24.200 rd. In einem Versuch wurden beide Ampullenreihen ausgewertet. Die absoluten Dosisbeträge wurden aus den relativen Tiefendosen berechnet, die mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie bestimmt worden waren (vgl.Tab.2).

1. Ampullenreihe

Tiefe (cm)	rel.Tiefendosis (%)	Dosis (rd)	Kolonien- zahl	Überle- bende (%)	Abge- tötete (%)
1,49	100,0	24.200	675 x 10 ⁴	2,24	97,76
3,27	98,0	23.716	781 x 10 ⁴	2,60	97,40
5,05	93,3	22.579	924 x 10 ⁴	3,07	96,93
6,83	85,6	20.715	128 x 10 ⁵	4,25	95,75
8,61	74,0	17.908	255 x 10 ⁵	8,47	91,53
10,39	59,3	14.351	339 x 10 ⁵	11,26	88,74
12,17	40,4	9.777	1064 x 10 ⁵	35,35	64,65
13,95	21,7	5.251	149 x 10 ⁶	49,5	50,5
15,73	11,2	2.710	203 x 10 ⁶	67,4	32,6
17,51	7,6	1.839	231 x 10 ⁶	76,7	23,3
19,29	6,5	1.573	241 x 10 ⁶	80,1	19,9
Kontr.			301 x 10 ⁶	100,0	0,0

2. Ampullenreihe

Tiefe (cm)	rel.Tiefendosis (%)	Dosis (rd)	Kolonien- zahl	Überle- bende (%)	Abge- tötete (%)
1,49	100,0	24.200	681 x 10 ⁴	2,26	97,74
3,27	98,0	23.716	831 x 10 ⁴	2,76	97,24
5,05	93,3	22.579	1010 x 10 ⁴	3,36	96,64
6,83	85,6	20.715	156 x 10 ⁵	5,18	94,82
8,61	74,0	17.908	287 x 10 ⁵	9,54	90,46
10,39	59,3	14.351	342 x 10 ⁵	11,36	88,64
12,17	40,4	9.777	878 x 10 ⁵	29,2	70,8
13,95	21,7	5.251	157 x 10 ⁶	52,2	47,8
15,73	11,2	2.710	217 x 10 ⁶	72,1	27,9
17,51	7,6	1.839	224 x 10 ⁶	74,4	25,6
19,29	6,5	1.573	227 x 10 ⁶	75,4	24,6
Kontr.			301 x 10 ⁶	100,0	0,0

Tabelle 5

Bestrahlung von E.coli B/r in 11 unterschiedlichen Tiefen mit 34-MeV-Elektronen in Glasampullen von 1,78 cm Ø. Die eingestrahlte Dosis betrug 30.000 kiks, entsprechend einer $D_{100\%}$ von 36.300 rd. In zwei Versuchen (a und b) wurde je eine Ampullenreihe ausgewertet. Die absoluten Dosisbeträge wurden aus den relativen Tiefendosen berechnet, die mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie bestimmt worden waren (vgl.Tab.2).

Versuch a

Tiefe (cm)	rel.Tie- fendosis (%)	Dosis (rd)	Kolonien- zahl	Überle- bende (%)	Abge- tötete (%)
1,49	100,0	36.300	246 x 10 ⁴	0,376	99,624
3,27	98,0	35.574	253 x 10 ⁴	0,472	99,528
5,05	93,3	33.868	252 x 10 ⁴	0,470	99,530
6,83	85,6	31.073	487 x 10 ⁴	0,909	99,091
8,61	74,0	26.862	670 x 10 ⁴	1,25	98,75
10,39	59,3	21.526	193 x 10 ⁵	3,60	96,40
12,17	40,4	14.665	618 x 10 ⁶	11,53	88,47
13,95	21,7	7.877	186 x 10 ⁶	34,7	65,3
15,73	11,2	4.066	290 x 10 ⁶	54,1	45,9
17,51	7,6	2.759	346 x 10 ⁶	64,6	35,4
19,29	6,5	2.360	456 x 10 ⁶	85,0	15,0
Kontr.			536 x 10 ⁶	100,0	0,0

Versuch b

Tiefe (cm)	rel.Tie- fendosis (%)	Dosis (rd)	Kolonien- zahl	Überle- bende (%)	Abge- tötete (%)
1,49	100,0	36.300	xx		
3,27	98,0	35.574	277 x 10 ⁴	0,424	99,574
5,05	93,3	33.868	390 x 10 ⁴	0,596	99,404
6,83	85,6	31.073	608 x 10 ⁵	0,930	99,070
8,61	74,0	26.862	109 x 10 ⁵	1,666	98,334
10,39	59,3	21.526	247 x 10 ⁵	3,78	96,22
12,17	40,4	14.665	722 x 10 ⁶	11,04	88,96
13,95	21,7	7.877	174 x 10 ⁶	26,60	73,40
15,73	11,2	4.066	271 x 10 ⁶	41,44	58,56
17,51	7,6	2.759	392 x 10 ⁶	59,94	40,06
19,29	6,5	2.360	389 x 10 ⁶	59,5	40,5
Kontr.			654 x 10 ⁶	100,0	0,0

xx : Kolonien waren nicht zählbar.

Tabelle 6

Bestrahlung von E.coli Bs-1 in 11 unterschiedlichen Tiefen mit 34-MeV-Elektronen in Glasampullen von 1,78 cm Ø. Die eingestrahlte Dosis betrug 15.000 kiks, entsprechend einer $D_{100\%}$ von 18.150 rd. In einem Versuch wurden beide Ampullenreihen ausgewertet. Die absoluten Dosisbeträge wurden aus den relativen Tiefendosen berechnet, die mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie bestimmt worden waren (vgl. Tab.2).

1. Ampullenreihe

Tiefe (cm)	rel. Tiefendosis (%)	Dosis (rd)	Kolonienzahl	Überlebende (%)	Abgetötete (%)
1,49	100,0	18.150	262 x 10 ⁵	0,00516	99,99484
3,07	98,0	17.787	336 x 10 ⁵	0,00661	99,99339
5,05	93,3	16.934	273 x 10 ⁵	0,00734	99,99266
6,83	85,6	15.536	920 x 10 ⁵	0,01811	99,98189
8,61	74,0	13.431	198 x 10 ⁵	0,039	99,961
10,39	59,3	10.763	1113 x 10 ⁵	0,219	99,782
12,17	40,4	7.333	647 x 10 ⁴	1,29	98,71
13,95	21,7	3.939	713 x 10 ⁵	14,04	85,96
15,73	11,2	2.033	200 x 10 ⁵	39,4	60,6
17,51	7,6	1.380	229 x 10 ⁶	45,6	56,4
19,29	6,5	1.180	290 x 10 ⁶	57,1	42,9
Kontr.			508 x 10 ⁶	100,0	0,0

2. Ampullenreihe

Tiefe (cm)	rel. Tiefendosis (%)	Dosis (rd)	Kolonienzahl	Überlebende (%)	Abgetötete (%)
1,49	100,0	18.150	178 x 10 ⁵	0,00350	99,99650
3,07	98,0	17.787	291 x 10 ⁵	0,00573	99,99427
5,05	93,3	16.934	354 x 10 ⁵	0,00697	99,99303
6,83	85,6	15.536	813 x 10 ⁵	0,016	99,984
8,61	74,0	13.431	350 x 10 ⁵	0,069	99,931
10,39	59,3	10.763	962 x 10 ⁵	0,189	99,811
12,17	40,4	7.333	998 x 10 ⁴	1,97	98,03
13,95	21,7	3.939	589 x 10 ⁵	11,6	88,4
15,73	11,2	2.033	177 x 10 ⁵	34,8	65,2
17,51	7,6	1.380	204 x 10 ⁶	40,6	59,4
19,29	6,5	1.180	267 x 10 ⁶	52,6	47,4
Kontr.			508 x 10 ⁶	100,0	0,0

Tabelle 7

Bestrahlung von E.coli Bs-1 in 11 unterschiedlichen Tiefen mit 34-MeV-Elektronen in Glasampullen von 1,78 cm Ø. Die eingestrahlte Dosis betrug 16.320 kiks, entsprechend einer $D_{100\%}$ von 19.747 rd. In einem Versuch wurden beide Ampullenreihen ausgewertet. Die absoluten Dosisbeträge wurden aus den relativen Tiefendosen berechnet, die mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie bestimmt worden waren (vgl.Tab.2).

1. Ampullenreihe

Tiefe (cm)	rel.Tie- fendosis (%)	Dosis (rd)	Kolonien- zahl	Überle- bende (%)	Abge- tötete (%)
1,49	100,0	19.747	733 x 10 ¹	0,00102	99,99898
3,27	98,0	19.352	111 x 10 ²	0,00154	99,99846
5,05	93,3	18.424	213 x 10 ²	0,00297	99,99703
6,83	85,6	16.903	328 x 10 ²	0,00457	99,99543
8,61	74,0	14.613	1127 x 10 ²	0,0157	99,9843
10,39	59,3	11.710	386 x 10 ³	0,0538	99,9462
12,17	40,4	7.978	475 x 10 ⁴	0,662	99,338
13,95	21,7	4.285	396 x 10 ⁵	5,52	94,48
15,73	11,2	2.212	164 x 10 ⁶	22,85	77,15
17,51	7,6	1.500	236 x 10 ⁶	33,1	66,9
19,29	6,5	1.284	282 x 10 ⁶	39,4	60,6
Kontr.			717 x 10 ⁶	100,0	0,0

2. Ampullenreihe

Tiefe (cm)	rel.Tie- fendosis (%)	Dosis (rd)	Kolonien- zahl	Überle- bende (%)	Abge- tötete (%)
1,49	100,0	19.747	944 x 10 ¹	0,00133	99,99867
3,27	98,0	19.352	179 x 10 ²	0,00250	99,99750
5,05	93,3	18.424	558 x 10 ²	0,00778	99,99222
6,83	85,6	16.903	740 x 10 ²	0,0103	99,9897
8,61	74,0	14.613	200 x 10 ³	0,0279	99,9721
10,39	59,3	11.710	971 x 10 ³	0,1355	99,8645
12,17	40,4	7.978	678 x 10 ⁴	0,946	99,054
13,95	21,7	4.285	572 x 10 ⁵	7,97	92,03
15,73	11,2	2.212	202 x 10 ⁶	28,15	71,85
17,51	7,6	1.500	250 x 10 ⁶	34,6	65,4
19,29	6,5	1.284	298 x 10 ⁶	41,6	58,4
Kontr.			717 x 10 ⁶	100,0	0,0

C 3 Dosiseffektkurven in 1,49 cm Tiefe

Abbildung 5 stellt das Abnehmen der Überlebensrate mit steigender Dosis bei E.coli B/r (vgl.Tab.8 und 11a) und E.coli Bs-1 (vgl.Tab.9 a,b und 12a) dar. Beide Dosiseffektkurven verlaufen nicht linear. Der Stamm E.coli B/r weist eine schwache Schulter auf. Die Dosiseffektkurve für den E.coli Bs-1 knickt zwischen 23.000 rd und 25.000 rd ab und verläuft weiter mit geringerer Steigung. In Übereinstimmung mit der Literatur (25,68) besitzt die Dosiseffektkurve für E.coli B/r eine geringere Steigung als die für E.coli Bs-1. Die D_{37} für E.coli B/r beträgt 7.000 rd, für E.coli Bs-1 1.700 rd, das heißt: für E.coli B/r ist sie um den Faktor 4,1 größer.

Zum Vergleich wurden die Überlebensraten der Tiefenwirkungskurven (s.Tab. 4,5,6,7) gegen die Dosisbeträge aufgetragen, die mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie für die jeweilige Tiefe errechnet worden waren (rechnerisch ermittelte Dosiseffektkurve).

Die Differenzen zwischen errechneter und gemessener Dosiseffektkurve finden Eingang in die biologische Tiefendosiskurve (s.Abb.6) und lassen sich hier besser beurteilen, da sie auf die einzelnen Tiefen bezogen sind.

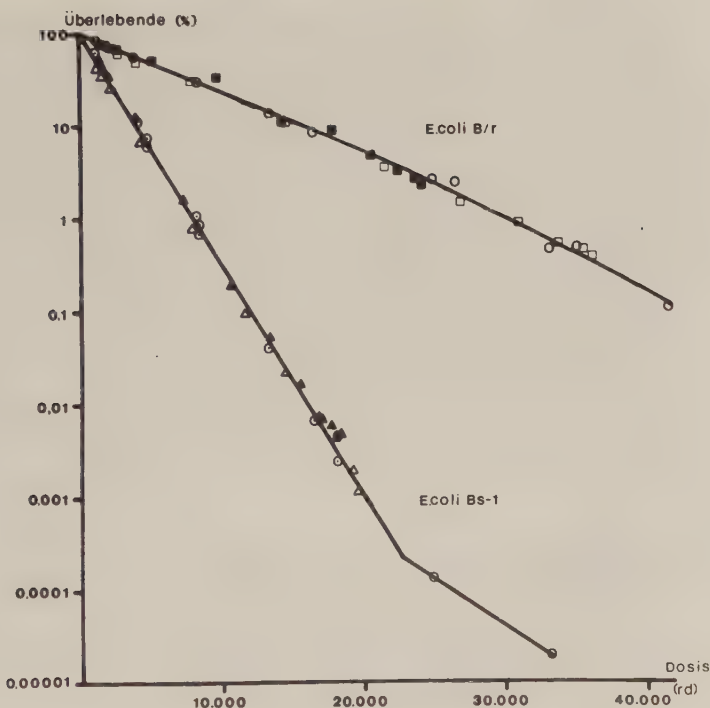


Abb. 5: 1. Dosiseffektkurven für E.coli B/r und Bs-1, bestimmt durch Messung der Überlebensrate nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Dosen einer 34-MeV-Elektronenstrahlung in 1,49 cm mittlerer Ampullentiefe.

○○ E.coli B/r (vgl. Tab. 8, S. 40, Tab. 11a, S. 45)
 ○○ E.coli Bs-1 (vgl. Tab. 9ab, S. 40, Tab. 12a, S. 47)

2. Mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie aus den "Tiefenwirkungskurven" errechnete Dosiseffektkurven. Diese Kurven wurden nur als Meßpunkte aufgetragen. Die zugehörigen Tabellen 4, 5, 6 und 7 finden sich auf den Seiten 34-37.

■ ■ E.coli B/r - 24.200 rd Oberflächendosis
 □ □ E.coli B/r - 36.300 rd Oberflächendosis
 ▲ ▲ E.coli Bs-1 - 18.150 rd Oberflächendosis
 △ △ E.coli Bs-1 - 19.747 rd Oberflächendosis

Tabelle 8

Dosiseffektkurve für E.coli B/r, mit 34-MeV-Elektronen in 1,49 cm mittlerer Tiefe der Ampullen gemessen. Die Dosis war im Parallelversuch mit Ferroammoniumsulfatlösung festgelegt worden. In einem Versuch wurden beide Ampullenreihen ausgewertet. xx: Kolonien waren nicht zählbar.

Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Amp.	2.Amp.		
35.090	239 x 10 ⁴	xx	239 x 10 ⁴	0,49
25.773	121 x 10 ⁵	xx	121 x 10 ⁵	2,46
14.520	696 x 10 ⁵	622 x 10 ⁵	659 x 10 ⁵	13,4
3.993	255 x 10 ⁶	xx	255 x 10 ⁶	51,9
2.299	351 x 10 ⁶	343 x 10 ⁶	347 x 10 ⁶	70,7
1.210	457 x 10 ⁶	413 x 10 ⁶	435 x 10 ⁶	88,6
Kontr.	486 x 10 ⁶	495 x 10 ⁶	491 x 10 ⁶	100,0

weitere Meßpunkte vgl. Tab.11 a

Tabelle 9

Dosiseffektkurven für E.coli Bs-1, mit 34-MeV-Elektronen in 1,49 cm mittlerer Tiefe der Ampullen gemessen. Die Dosis war im Parallelversuch mit Ferroammoniumsulfatlösung festgelegt worden. In zwei Versuchen (a und b) wurden jeweils beide Ampullenreihen ausgewertet.

Versuch a

Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Amp.	2.Amp.		
18.150	274 x 10 ²	245 x 10 ²	260 x 10 ²	0,0043
13.310	237 x 10 ³	261 x 10 ³	249 x 10 ³	0,041
8.470	500 x 10 ⁴	606 x 10 ⁴	553 x 10 ⁴	0,91
4.840	440 x 10 ⁵	475 x 10 ⁵	458 x 10 ⁵	7,5
1.210	293 x 10 ⁶	438 x 10 ⁶	366 x 10 ⁶	60,2
Kontr.	563 x 10 ⁶	647 x 10 ⁶	608 x 10 ⁶	100,0

Versuch b

Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Amp.	2.Amp.		
18.150	118 x 10 ²	128 x 10 ²	123 x 10 ²	0,0025
13.310	239 x 10 ³	191 x 10 ³	215 x 10 ³	0,0441
8.470	333 x 10 ⁴	371 x 10 ⁴	352 x 10 ⁴	0,721
4.840	293 x 10 ⁵	297 x 10 ⁵	298 x 10 ⁵	6,11
2.420	149 x 10 ⁶	107 x 10 ⁶	128 x 10 ⁶	26,2
1.210	314 x 10 ⁶	274 x 10 ⁶	294 x 10 ⁶	60,3
Kontr.	496 x 10 ⁶	479 x 10 ⁶	488 x 10 ⁶	100,0

weitere Meßpunkte vgl. Tab.12 a

C 4 Biologische Tiefendosiskurven

Auf Abbildung 6 sind Tiefendosiskurven für ein 34-MeV-Betatron dargestellt, die durch Bestrahlung von Ferroammoniumsulfatlösung, E.coli B/r und E.coli Bs-1 ermittelt wurden (vgl. Tab. 10ab, S. 42 f). Die durch Fricke-Dosimetrie bestimmte Kurve wurde bereits unter C 1 auf S. 28 beschrieben.

Die biologischen Tiefendosiskurven zeigen in keiner Tiefe eine statistisch gesicherte Abweichung von der durch chemische Dosimetrie erhaltenen Kurve.

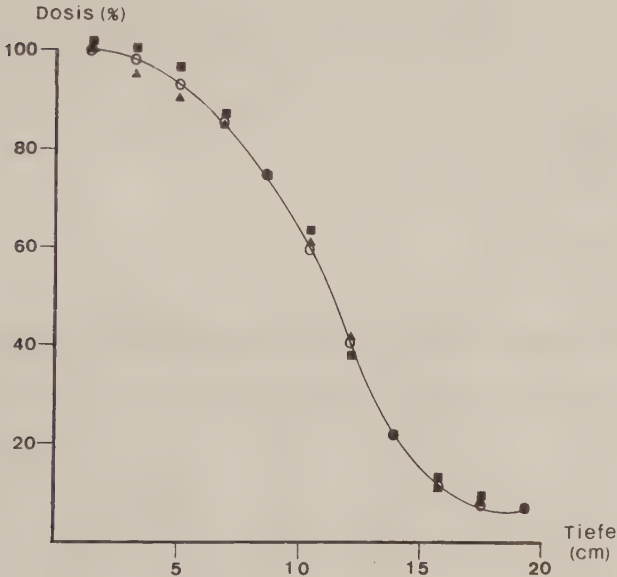


Abb. 6: Biologische Tiefendosiskurven für 34-MeV-Elektronen, ermittelt durch Bestrahlung von Bakterien-suspensionen der Stämme E.coli B/r und Bs-1 in Glasampullen in 11 unterschiedlichen Tiefen. Zum Vergleich wurde die durch Fricke-Dosimetrie erhaltene Tiefendosiskurve aufgetragen.

- ○ Fricke-Dosimetrie
- ■ E.coli B/r
- ▲ ▲ E.coli Bs-1

Tabelle 10 a, b

Ermittlung der relativen biologischen Tiefendosiskurven
für 34-MeV-Elektronen durch Bestrahlung von E.coli B/r.
und E.coli Bs-1 (vgl.S.26 f).

Erläuterung der senkrechten Spalten von Tabelle 10 a:

- 1) Tiefe : Standort der Ampulle
- 2) Überl.₁ : In dieser Tiefe gemessene Überlebensrate von E.coli B/r bei einer Oberflächendosis von 24.200 rd (s.Tab.4,S.34 -"Tiefenwirkungskurve").
- 3) D_{ex1} : Aus der experimentell ermittelten Dosiseffekt-kurve abgelesene absolute Dosis, die der unter 2) angegebenen Überlebensrate entspricht (s.Abb.5,S.39).
- 4) X₁ : Relative biologische Tiefendosis, berechnet nach Gleichung (5), S.27, aus D_{ex1} sowie der in Tab.4 für die entsprechende Tiefe angegebenen relativen und absoluten Dosis (mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie festgelegt).
- 5) Überl.₂ : Vgl. 2), 3), 4) - bei einer Oberflächendosis von 36.000 rd (s.Tab.5,S.35).
- 6) D_{ex2} : Vgl. 2), 3), 4) - bei einer Oberflächendosis von 36.000 rd (s.Tab.5,S.35).
- 7) X₂ : Vgl. 2), 3), 4) - bei einer Oberflächendosis von 36.000 rd (s.Tab.5,S.35).
- 8) X_m : Mittelwert aus X₁ und X₂.

Tabelle 10 a

E.coli B/r

Tiefe	Oberflächendosis 24.200 rd			Oberflächendosis 36.300 rd			rel.biol. Tiefendosis
(cm)	Überl. ₁ (%)	D _{ex1} (rd)	X ₁ (%)	Überl. ₂ (%)	D _{ex2} (rd)	X ₂ (%)	X _m (%)
1,49	2,25	26.100	107,9	0,376	35.700	98,5	103,2
3,27	2,68	25.100	103,8	0,448	34.850	96,0	99,9
5,05	3,22	23.900	98,7	0,533	33.900	93,4	96,1
6,83	4,72	21.300	88,0	0,920	31.100	85,6	86,8
8,61	9,00	16.900	69,8	1,458	28.700	79,0	74,4
10,39	11,31	15.200	62,8	3,690	23.050	63,5	63,2
12,17	32,28	7.900	32,6	11,285	15.200	41,9	37,3
13,95	50,80	4.800	19,8	30,70	8.300	22,8	21,3
15,73	69,8	2.600	10,7	47,80	5.300	14,6	12,7
17,51	75,55	2.000	8,3	62,27	3.400	9,4	8,9
19,29	77,75	1.700	7,0	72,20	2.300	6,3	6,7
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)

Die in Tabelle 10 b für E.coli Bs-1 angegebenen Überlebensraten sowie die in die Berechnung von X_1 bzw. X_2 eingehenden relativen und absoluten Dosisbeträge für die entsprechende Tiefe wurden den Tabellen 6 (Oberflächendosis: 18.150 rd, s.S.36) und 7 (Oberflächendosis: 19.747 rd, s.S.37) entnommen.

Tabelle 10 b

E.coli Bs-1

Tiefe (cm)	Oberflächendosis 18.150 rd			Oberflächendosis 19.747 rd			rel.biol. Tiefendosis
	Überl.1 (%)	D _{ex1} (rd)	X_1 (%)	Überl.2 (%)	D _{ex2} (rd)	X_2 (%)	X_m (%)
1,49	0,0043	17.751	97,9	0,0019	20.100	103,1	100,5
3,27	0,0062	17.150	94,5	0,0020	19.100	97,0	95,8
5,05	0,0072	16.900	93,2	0,0053	17.400	88,2	90,7
8,33	0,0171	15.300	84,4	0,0074	16.800	85,1	84,8
8,61	0,054	13.250	73,0	0,0218	14.850	75,5	74,3
10,39	0,204	10.900	60,1	0,0947	12.300	62,3	61,2
12,17	1,63	7.200	39,7	0,804	8.500	43,1	41,4
13,95	12,82	3.600	19,9	6,74	4.700	23,8	21,8
15,73	35,7	1.750	9,7	25,5	2.350	11,9	10,8
17,51	43,1	1.300	7,2	33,9	1.850	9,3	8,3
19,29	54,9	1.000	5,0	40,5	1.500	7,6	6,3

C 5 Vergleich der Dosiseffektkurven für 4 verschiedene Tiefen (1,49 cm, 5,05 cm, 10,39 cm und 13,95 cm).

Für die Stämme E.coli B/r und E.coli Bs-1 wurden je 4 Dosiseffektkurven gemessen und zwar in den Tiefen 1,49 cm, 5,05 cm, 10,39 cm und 13,95 cm, die in Abbildung 7 (s. S.44) dargestellt sind. Die Meßwerte für E.coli B/r finden sich in Tabelle 11 a und b, die Meßwerte für E.coli Bs-1 in Tabelle 12 a,b und c (s.S.45 ff).

Der Übersicht halber wurden nur die Meßwerte aus 1,49 cm Tiefe als ausgezogene Kurve dargestellt, während für die anderen Tiefen nur die Meßpunkte aufgetragen wurden (mit Ausnahme der 13,95 cm bei E.coli Bs-1 : gestrichelte Linie).

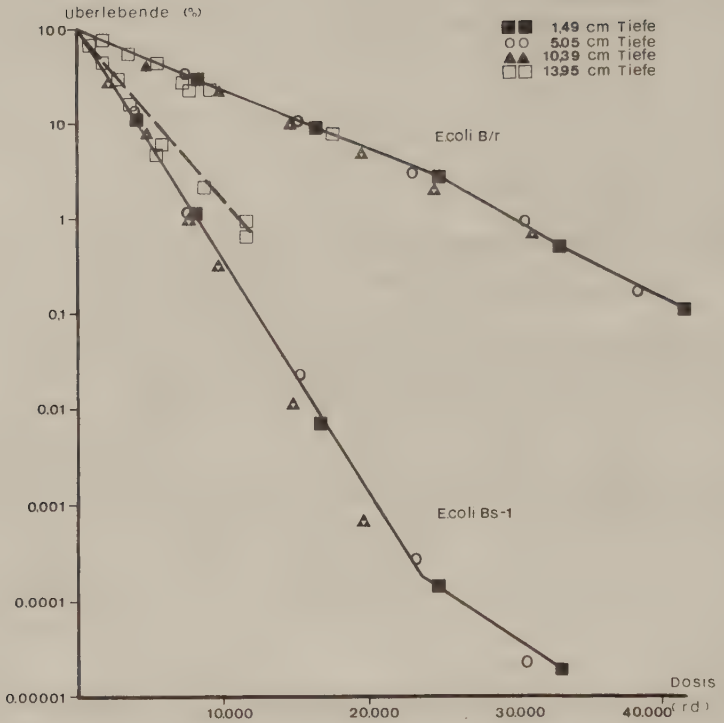


Abb.7: Dosiseffektkurven für E.coli B/r und Bs-1, bestimmt durch Messung der Überlebensrate nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Dosen einer 34 -MeV-Elektronenstrahlung in 4 unterschiedlichen Tiefen.

Die in 1,49 cm Tiefe gemessenen Dosiseffektkurven beider Stämme wurden als ausgezogene Linien dargestellt, ferner die in 13,95 cm Tiefe gemessene Dosiseffektkurve des Stammes E.coli Bs-1 als gestrichelte Linie. Für die anderen Tiefen wurden nur die Meßpunkte aufgetragen.

Die in 1,49 cm Tiefe gemessenen Dosiseffektkurven wurden bereits beschrieben (C 3, s.S.38).

Die für E.coli B/r ermittelten Meßwerte aus den Tiefen 5,05 cm, 10,39 cm und 13,95 cm lassen keine signifikanten Abweichungen von der Kurve aus 1,49 cm Tiefe erkennen, das Gleiche gilt für E.coli Bs-1 in den Tiefen 5,05 cm und 10,39 cm.

Auffällig ist die Dosiseffektkurve für E.coli Bs-1, die in 13,95 cm Tiefe gemessen wurde. Sie verläuft flacher als die in 1,49 cm Tiefe gemessene Kurve.

Abbildung 8 zeigt die Regressionsgeraden, die aus den Meßwerten für die Tiefen 1,49 cm und 13,95 cm für E.coli Bs-1 berechnet wurden. Von der in 1,49 cm Tiefe gemessenen Kurve wurden nur die Werte verwendet, die im linearen Anteil lagen. Ein Vergleich beider Regressionsgeraden ergab eine signifikante Abweichung der in 13,95 cm Tiefe gemessenen Kurve von der Kurve aus 1,49 cm Tiefe (s.S.48).

Tabelle 11 a

Dosiseffektkurven für E.coli B/r, mit 34-MeV-Elektronen in vier unterschiedlichen Tiefen gemessen. Die absolute Dosis war mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie festgelegt worden (vgl.Tab.1-3, S.29 ff).

1,49 cm mittlere Ampullentiefe - 100% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittel- wert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
41.486	769 x 10 ³ ₄	927 x 10 ³ ₄	848 x 10 ³ ₄	0,103
33.188	379 x 10 ⁵	416 x 10 ⁴	398 x 10 ⁴	0,48
24.926	165 x 10 ⁵ ₅	276 x 10 ⁵ ₅	221 x 10 ⁵ ₅	2,68
16.577	793 x 10 ⁶	640 x 10 ⁶	717 x 10 ⁶	8,7
8.300	232 x 10 ⁶	239 x 10 ⁶	236 x 10 ⁶	28,6

Fortsetzung von Tabelle 11 a

5,05 cm mittlere Ampullentiefe - 95,0% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
33.532	144 x 10 ⁴	111 x 10 ⁴	128 x 10 ⁴	0,16
30.865	770 x 10 ⁴	701 x 10 ⁴	735 x 10 ⁴	0,89
23.181	255 x 10 ⁵	210 x 10 ⁵	233 x 10 ⁵	2,83
15.417	795 x 10 ⁶	895 x 10 ⁶	845 x 10 ⁶	10,26
7.715	260 x 10 ⁶	276 x 10 ⁶	268 x 10 ⁶	32,5

10,39 cm mittlere Ampullentiefe - 59,5% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
24.684	140 x 10 ⁵	181 x 10 ⁵	161 x 10 ⁵	1,95
19.747	369 x 10 ⁵	369 x 10 ⁵	369 x 10 ⁵	4,48
14.831	892 x 10 ⁶	676 x 10 ⁶	784 x 10 ⁶	9,52
9.863	168 x 10 ⁶	181 x 10 ⁶	175 x 10 ⁶	21,2
4.939	287 x 10 ⁶	362 x 10 ⁶	325 x 10 ⁶	39,4

13,95 cm mittlere Ampullentiefe - 22,1% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
9.334	214 x 10 ⁶	145 x 10 ⁶	179 x 10 ⁶	21,7
7.467	194 x 10 ⁶	236 x 10 ⁶	215 x 10 ⁶	26,0
5.603	340 x 10 ⁶	375 x 10 ⁶	358 x 10 ⁶	43,5
3.730	442 x 10 ⁶	427 x 10 ⁶	435 x 10 ⁶	52,8
1.868	720 x 10 ⁶	480 x 10 ⁶	600 x 10 ⁶	72,9
Kontr.	947 x 10 ⁶	904 x 10 ⁶	926 x 10 ⁶	100,0
	601 x 10 ⁶	842 x 10 ⁶	722 x 10 ⁶	
			MW: 824 x 10 ⁶	

Tabelle 11 b

Dosiseffektkurven für E.coli B/r in 4 unterschiedlichen Tiefen. Zusatzversuch: Auswertung je einer Ampulle

10,39 cm mittlere Ampullentiefe - 59,5% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
31.318	438 x 10 ⁴	-	-	0,65
7.826	146 x 10 ⁶	-	-	21,6

13,95 cm mittlere Ampullentiefe - 22,5% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
17.764	527 x 10 ⁵	-	-	7,84
Kontr.	668 x 10 ⁶	676 x 10 ⁶	672 x 10 ⁶	100,0

Tabelle 12 a

Dosiseffektkurven für E.coli Bs-1, mit 34-MeV-Elektronen in vier unterschiedlichen Tiefen gemessen. Die absolute Dosis war mit Hilfe der Fricke-Dosimetrie festgelegt worden (vgl.Tab.1-3, S.29 ff).

1,49 cm mittlere Ampullentiefe - 100% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
33.188	166 x 10 ⁰	xx	166 x 10 ⁰	0,0000193
24.926	117 x 10 ¹	117 x 10 ¹	117 x 10 ¹	0,000136
16.577	610 x 10 ²	554 x 10 ²	582 x 10 ²	0,00678
8.300	877 x 10 ⁴	985 x 10 ⁴	931 x 10 ⁴	1,084
4.151	979 x 10 ⁵	1026 x 10 ⁵	1002 x 10 ⁵	11,67

5,05 cm mittlere Ampullentiefe - 93,0% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
30.865	227 x 10 ⁰	147 x 10 ⁰	187 x 10 ⁰	0,0000217
23.181	205 x 10 ¹	254 x 10 ¹	230 x 10 ¹	0,000268
15.417	174 x 10 ³	219 x 10 ³	197 x 10 ³	0,0229
7.719	107 x 10 ⁵	122 x 10 ⁵	115 x 10 ⁵	1,339
3.859	1170 x 10 ⁵	1186 x 10 ⁵	1178 x 10 ⁵	13,71

10,39 cm mittlere Ampullentiefe - 59,5% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
19.747	503 x 10 ¹	610 x 10 ¹	557 x 10 ¹	0,000648
14.831	851 x 10 ²	1025 x 10 ²	938 x 10 ²	0,0109
9.863	242 x 10 ⁴	295 x 10 ⁴	269 x 10 ⁴	0,313
4.939	694 x 10 ⁵	673 x 10 ⁵	684 x 10 ⁵	7,96
2.469	253 x 10 ⁶	218 x 10 ⁶	236 x 10 ⁶	27,47

13,95 cm mittlere Ampullentiefe - 22,5% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
7.467	xx	xx		
5.608	319 x 10 ⁵	400 x 10 ⁵	360 x 10 ⁵	4,19
3.730	138 x 10 ⁶	135 x 10 ⁶	137 x 10 ⁶	15,95
1.868	339 x 10 ⁶	384 x 10 ⁶	362 x 10 ⁶	42,14
934	476 x 10 ⁶	560 x 10 ⁶	518 x 10 ⁶	60,3
Kontr.	873 x 10 ⁶	845 x 10 ⁶	859 x 10 ⁶	100,0

Tabelle 12 b

1. Zusatzversuch: Auswertung je einer Ampulle

10,39 cm mittlere Ampullentiefe - 59,9% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
7.826	824×10^4	-	-	0,953

13,95 cm mittlere Ampullentiefe - 22,5% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
11.343	782×10^4	-	-	0,904
5.921	497×10^5	-	-	5,75
Kontr.	886×10^5	844×10^6	865×10^6	100,0

Tabelle 12 c

2. Zusatzversuch: Auswertung von Ampullenpaaren

13,95 cm mittlere Ampullentiefe - 22,5% relative Tiefendosis				
Dosis (rd)	Kolonienzahl		Mittelwert	Überlebende (%)
	1.Ampulle	2.Ampulle		
11.343	56×10^5	52×10^5	54×10^5	0,616
8.384	157×10^5	204×10^6	181×10^5	2,062
2.959	241×10^5	269×10^6	255×10^6	29,04
Kontr.	929×10^6	828×10^6	878×10^6	100,0

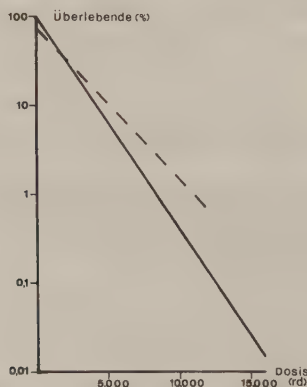


Abb. 2: Dosiseffekturven für E.coli Bs-1 in den Tiefen 1,49 und 13,95 cm, Regressionsgeraden (Vgl. Tab. 12a, b, c). Der mit 33.188 rd erzielte Wert wurde nicht in die Berechnung einbezogen.

— 1,49 cm Tiefe,

- - - 13,95 cm Tiefe

D DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

D 1 Diskussion der eigenen Dosiseffektkurven

Die in 1,49 cm Tiefe gemessenen Dosiseffektkurven von *E.coli* Bs-1 weisen bei einer Überlebensrate von ca. $10^{-4}\%$ einen Knick auf und bilden bei höheren applizierten Dosen einen "resistenten Schwanz" (s. Abb. 5 und 7). Ähnliche Angaben werden auch von Bunke bei einer Überlebensrate von $10^{-4}\%$ (14), Cramp und Elgat bei $10^{-3}\%$ (19) u.a. gemacht. Ein "resistenter Schwanz" weist darauf hin, daß in einer Population von *E.coli* Bs-1 auch ein geringer Prozentsatz von resistenteren Keimen vorhanden ist.

Nach den eigenen Untersuchungen unterscheiden sich die Steigungen der Dosiseffektkurven von *E.coli* B/r und *E.coli* Bs-1 im oberen Kurvenabschnitt um den Faktor 4. McGrath (68) und Hill (25) haben in ihren Publikationen einen Faktor von ca. 3 angegeben.

Die für *E.coli* B/r erhaltene Schulterkurve läßt sich als Mehrtrefferkurve deuten. Nach Dertinger und Jung (26) wird sie als "Eintreffer-Mehrtreffbereichskurve" bezeichnet. Im Bereich niedriger Dosen sind mehrere Treffer innerhalb eines Treffbereiches erforderlich, um eine Inaktivierung herbeizuführen (s. S. 12 f). Auch Munson und Mitarbeiter (71) beschreiben die Dosiseffektkurven für *E.coli* B/r als Schulter- bzw. Mehrtrefferkurven.

Im Rahmen der Auswertung der Versuchsergebnisse wurde versucht, die Ergebnisse einer statistischen Auswertung zu unterziehen. Die zu diesem Zweck errechneten Regressionsgeraden für die Dosiseffektkurven der beiden Bakterienstämme Bs-1 und B/r führen jedoch zu einer Verfälschung der Meßergebnisse. Bei der Aufstellung der Kurven für die Regressionsgeraden können Schultern und resistente, abknickende Kurventeile nicht berücksichtigt werden. Sie weichen zum Teil erheblich vom

tatsächlichen Kurvenverlauf ab und schneiden die Ordinate nicht an der 100%-Marke. Allein bei Eintrefferkurven ist es sinnvoll, die Regressionsgeraden zu berechnen. Nur die in den Tiefen 1,49 cm und 13,95 cm für *E.coli* Bs-1 ermittelten Dosiseffektkurven wurden als Regressionsgeraden dargestellt (s.Abb.8, S.48). Zu ihrer Berechnung wurden ausschließlich die im linearen Anteil der Kurve liegenden Meßwerte herangezogen.

3.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Untersuchungen anderer Autoren

In den eigenen Untersuchungen konnte unter Anwendung von zwei unterschiedlichen Methoden ein Ansteigen der RBE schneller Elektronen in der Tiefe eines bestrahlten Objektes nicht nachgewiesen werden. Diese Aussage beruht vor allem auf zwei Befunden:

1. Die biologischen Tiefendosiskurven von *E.coli* B/r und *E.coli* Bs-1 weisen keine signifikante Abweichung von der durch Fricke-Dosimetrie erhaltenen Tiefendosiskurve auf.
2. Die in den Tiefen 5,05 cm, 10,39 cm und 13,95 cm gemessenen Dosiseffektkurven der Stämme *E.coli* B/r und *E.coli* Bs-1 besitzen innerhalb der Schwankungsbreite der eigenen Versuchsergebnisse die gleiche Steigung wie die in 1,49 cm Tiefe gemessenen Kurven.

Nur für *E.coli* Bs-1 wurde in 13,95 cm Tiefe eine Dosiseffektkurve erhalten, die wegen ihrer schwächeren Steigung auf eine herabgesetzte Strahlenschädigung in der Tiefe schließen lassen könnte. Auf diesen Befund wird später (s.3.53) eingegangen.

Eine Reihe von möglichen Fehlerquellen ergibt sich aus der umfangreichen Methodik während der Versuchsdurchführung. Vor allem mußte ein Bakterienwachstum während des

mehrständigen Bestrahlungsvorganges ausgeschlossen werden. Das geschah durch Kühlung der Keimsuspensionen während des gesamten Versuches in einem Eis-Wasser-Gemisch. Eine weitere Fehlerquelle liegt bei der Verwendung von Ionisationskammern zur Dosisbestimmung in der Umrechnung von Ionisationsdosis in Energiedosis (31,56, 39,101). Diese Fehlerquelle konnte durch Verwendung der Dosimetrie nach Fricke mit einem G-Wert nach SCRAD (Sub-Committee on Radiation-Dosimetry)(83) von 15,5 weitgehend vermieden werden.

Die eigenen Versuchsergebnisse bestätigen die Berichte von Wambersie und Mitarbeitern (101), die bei Bestrahlung von *E.coli* W1485 keine Änderung der RBW in der Tiefe feststellten sowie die Arbeiten der anderen auf Seite 11 f aufgeführten Autoren, die ebenfalls negative Resultate erhielten.

Die Berichte mancher Autoren über eine Zunahme der RBW in größerer Tiefe (52,63,64,65,81,90,91,97)(s.S.11) können verschiedenen Ursachen haben:

1. Die Dosimetrie erfolgte überwiegend mit Ionisationskammern.
2. Es wurde mit anderen Dosisleistungen bestrahlt.

D 3 Versuch einer Deutung der unterschiedlichen Ergebnisse unter Berücksichtigung des Dosisrateneffektes

1974 bestrahlten Iwasaki und Mitarbeiter (52) Artemis-Eier mit 29-MeV-Elektronen bei hoher Dosisleistung (2×10^8 rd/sec in 2,3 cm Tiefe). Sie stellten in 11,3 cm Tiefe das 1,16-fache und in 13,0 cm Tiefe das 1,32-fache des in 2,3 cm Tiefe ermittelten Effektes fest. In einer zweiten Versuchsreihe führten sie in konstanter Tiefe Bestrahlungen mit unterschiedlichen Dosisleistungen (2×10^8 , 1×10^8 und 5×10^7 rd/sec) durch

und erhielten eine ähnliche Staffelung des Effektes: mit sinkender Dosisleistung erfolgte eine Zunahme des Strahleneffektes. Die Autoren zogen daraus den Schluß, daß Versuchsergebnisse, die ein Ansteigen der RBW in der Tiefe bestätigen, allein darauf zurückzuführen seien, daß an der Oberfläche die Dosisleistung höher ist als in weiterer Entfernung von der Strahlenquelle.

Dewey und Boag (22,23) hatten bei Bestrahlung von Bakterien mit ultra-hohen Dosisraten in einer 0,5- bzw. 1,0%igen Sauerstoffatmosphäre als erste beobachtet, daß die Dosiseffektkurven mit steigender Dosisleistung flacher verliefen, das heißt: der O_2 -Effekt verschwand, es erfolgte eine Annäherung an die in Anoxie bestimmten Kurven. Epp und Mitarbeiter (27,28,30,108) geben dafür folgende Erklärung: Bei sehr hohen Dosisraten finden Energieübertragungen in so rascher Folge statt, daß der Sauerstoff nicht schnell genug nachdiffundieren kann und in bestimmten Intervallen eine "radiobiologische Hypoxie" (Berry, 10) mit verminderter Strahlensensibilität vorliegt. Für Säugetierzellen werden ähnliche Effekte beschrieben (9,10,29,93,96).

Der Folgerung von Iwasaki (52), daß dieser oben beschriebene Vorgang die Ursache für die von manchen Autoren beobachtete Wirkungssteigerung schneller Elektronen in der Tiefe sei, kann nur zugestimmt werden, wenn es sich um extrem hohe Dosisleistungen handelt. Nach Hall (39) werden derartige Dosisrateneffekte ab einer Größenordnung von 10^6 rd/sec beobachtet. Alle in der oben zitierten Literatur angeführten Versuche zur Ermittlung der RBW wurden mit einer Dosisleistung von weniger als 10^3 rd/min vorgenommen. Nach den Angaben von Hall (39,40), Denekamp (21) und Lindop (60) bleiben Veränderungen der Dosisleistung im Bereich zwischen 100rd/min und einigen 1000rd/min weitgehend ohne Einfluß auf die Überlebenskurven.

Kritisch zu beurteilen sind dagegen Dosisraten zwischen 100 rd/min und 1 rd/min, da hier während der Bestrahlung Erholungs- und Reparaturvorgänge ablaufen können (4,7,39). Die eigenen Untersuchungen wurden mit einer mittleren Dosisleistung von 300 rd/min im Maximum durchgeführt, d.h.: in 13,95 cm Tiefe betrug sie nur noch 67,5 rd/min und lag also schon im kritischen Bereich. Selbst beim Vorliegen einer erhöhten RBW in größerer Tiefe könnte dieser Effekt durch Reparatur- bzw. Erholungsvorgänge aufgrund der niedrigen Dosisleistung wieder aufgehoben werden.

Auffällig ist, daß alle positiven Versuchsergebnisse im Sinne einer vergrößerten RBW bei Dosisleistungen unter 100 rd/min erzielt wurden. Durch Variation der Oberflächendosisleistung konnte in allen Tiefen mit der annähernd gleichen Dosisleistung bestrahlt werden. Bei den negativ verlaufenen Versuchen bestanden zwischen Oberfläche und Tiefe größere Unterschiede in der Dosisleistung.

Als Dosisrateneffekt kann auch der in den eigenen Untersuchungen beobachtete weniger steile Verlauf der für *E.coli* Bs-1 in 13,95 cm Tiefe gemessenen Dosiseffektkurve gedeutet werden. Es müßte dann jedoch auch eine Erklärung für das unveränderte Verhalten von *E.coli* B/r gefunden werden.

Wie bereits auf Seite 9 f. aufgeführt, nimmt für schnelle Elektronen der LET mit der Tiefe zu (43). Nach Munson und Mitarbeitern (72) ändert sich die Strahlenempfindlichkeit von *E.coli* mit wachsendem LET in folgender Weise: Die Dosiseffektkurven der resistenten Stämme zeigen immer weniger ausgeprägte Schultern und nähern sich den Kurven für sensible Stämme, die unverändert verlaufen. Bei sehr hohem LET bestehen keine Sensibilitätsunterschiede mehr zwischen strahlenresistenten *Coli*-Stämmen (B/r) und strahlenempfindlichen (Bs-1).

Auch der O_2 -Effekt nimmt mit steigendem LET ab (Alper, 8). Die Häufigkeit der vom O_2 -Effekt unabhängigen, irreparablen Typ 2 - Schäden (vgl. A6, S.14 f) nimmt zu. Die Dosiseffektkurve des B/r müßte mit zunehmender Bestrahlungstiefe steiler verlaufen. Das ist jedoch nicht der Fall, weil entsprechend der oben aufgestellten Hypothese der Dosisrateneffekt durch eine geringere Dosisleistung in der Tiefe zu einer Kompensation dieses LET-Effektes führt.

Da bei E.coli Bs-1 schon Typ 1 - Schäden zur Inaktivierung führen, kann die Zunahme von Typ 2 - Schäden keine Steigerung der Empfindlichkeit herbeiführen, d.h. der Dosisrateneffekt wird nicht ausgeglichen.

Der Beweis dieser Annahme müßte durch Bestrahlungen mit gleicher Dosisleistung in allen Tiefen erbracht werden, was jedoch aufgrund der langen Bestrahlungszeiten am Betatron sowie der vorrangigen Patientenbestrahlungen nicht möglich ist.

Eine andere Erklärung der geringeren Strahlenempfindlichkeit von E.coli Bs-1 in z.B. 13,95 cm Tiefe bieten die Berichte von Ang und Mitarbeitern (3) über eine besonders hohe Katalaseaktivität dieses Stammes im Vergleich zu E.coli B/r, E.coli B und E.coli Bs-2. Die Katalase führt bei geringer Dosisleistung zur Zersetzung von H_2O_2 , einem Radiolyseprodukt des Wassers in Gegenwart von O_2 . Daraus könnte eine scheinbare Resistenzzunahme resultieren.

Diese scheinbare Resistenzzunahme des Bs-1 tritt nur beim Vergleich der in unterschiedlichen Tiefen gemessenen Dosiseffektkurven deutlich hervor. Die biologische Tiefendosiskurve dagegen weist in entsprechender Tiefe keine signifikante Abweichung auf. Bei der Aufstellung der biologischen Tiefendosiskurve mit E.coli Bs-1 wurde in 13,95 cm Tiefe nur mit sehr geringen Dosen bestrahlt. Der beschriebene Effekt wird erst bei

höheren Dosisbeträgen deutlich. Durch das Messen der Dosiseffektkurven in unterschiedlichen Tiefen werden RBW-Veränderungen also empfindlicher registriert als durch das Aufstellen von biologischen Tiefendosiskurven.

2 ZUSAMMENFASSUNG

Bakteriensuspensionen der Stämme E.coli B/r und E.coli Bs-1 wurden in 11 unterschiedlichen Tiefen eines mit Wasser gefüllten Phantoms mit 34-MeV-Elektronen bestrahlt. Es wurden die biologischen Tiefendosiskurven aufgestellt. Sie wiesen in keiner Tiefe signifikante Unterschiede von der durch Eisen-II-Ammoniumsulfat - Dosimetrie nach Fricke ermittelten Tiefendosiskurve auf.

Die Dosiseffektkurven für E.coli B/r bzw. E.coli Bs-1 wurden in 4 unterschiedlichen Tiefen bestimmt. Sie verliefen in allen Tiefen mit annähernd gleicher Steigung.

Eine Zunahme der RBW schneller Elektronen in der Tiefe konnte mit der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Die Effekte unterschiedlicher Dosisleistungen in verschiedenen Bestrahlungstiefen werden diskutiert.

F LITERATURVERZEICHNIS

1. ALPER, T. u. S.HORNSEY
The Effect of Hypoxia During Irradiation on Four-day
Death in Mice Given Single and Split Doses of Elec-
trons.
Brit.J.Radiol. 41, (1968), 375-380
2. ALPER, T. u. P.HOWARD-FLANDERS
Role of Oxygen in Modifying the Radiosensitivity of
E.coli B.
Nature 178, (1956), 978-979
3. ANG, Ö., D.HARTMANN u. B.SCHMIDT
Die Katalaseaktivität in strahlenresistenten und
strahlenempfindlichen Stämmen von E.coli B.
Zentralblatt Bakt., I.Abt.Orig. 207, (1968), 19-27
4. ANGERSTEIN, W.
Über die Abhängigkeit der biologischen Strahlenwir-
kung von der Bestrahlungszeit.
Biophysik 1, (1963/64), 289-296
5. ALMOND, P.R.
The Physical Measurements of Electron Beams from 6
to 18 MeV: Absorbed Dose and Energy Calibration.
Phys.in Med.Biol. 12, (1967), 13-24
6. ALPER, T. u. P.E.BRYANT
Reduction in oxygen enhancement ratio with increase
in LET: Tests of two hypotheses.
Int.J.Radiat.Biol. 26, (1974), 203-218
7. BEDFORD, J.S. u. J.B.MITCHELL
Dose-Rate Effects in Synchronous Mammalian Cells in
Culture.
Radiat.Res. 54, (1973), 316-327
8. BERGER, M.J. u. S.M.SELTZER
Calculation of Energy and Charge Deposition and of
the Electron Flux in a Water Medium Bombarded with
20-MeV-Electrons.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 161, (1969), 8-23
9. BERRY, R.J., E.J.HALL, D.W.FORSTER, T.H.STORR u.
M.J.GOODMAN
Survival of mammalian cells exposed to x rays at
ultra-high dose-rates.
Brit.J.Radiol. 42, (1969), 102-107
10. BERRY, R.J. u. J.B.H.STEDEFORD
Reproductive survival of mammalian cells after ir-
radiation at ultra-high dose-rates: further obser-
vations and their importance for radiotherapy.
Brit.J.Radiol. 45, (1972), 171-177

11. BILLEN, D.
Alteration in Deoxyribonucleic Acid Synthesizing Capacity in Bacteria: An in Vivo-in Vitro Study.
Biochim.biophys.Acta 55, (1962), 960-968
12. BILLEN, D., R.HEWITT u. G.JORGENSEN
X-Ray-Induced Perturbations in the Replication of the Bacterial Chromosome.
Biochim.biophys.Acta 103, (1965), 440-454
13. BILLEN, D., R.HEWITT, T.LAPHISOPHON u. P.ACHEY
Deoxyribonucleic Acid Repair Replication after Ultraviolet Light or X-Ray Exposure of Bacteria.
J.Bact. 94, (1967), 1538-1545
14. BUNKE, W.
Synergistische und antagonistische Effekte von UV- und Röntgen - Strahlen auf unterschiedlich strahlenempfindliche Keime von Escherichia coli B.
med.Diss., FU Berlin, (1962)
15. BURCH, P.R.J.
Some Physical Aspects of Relative Biological Efficiency.
Brit.J.Radiol. 30, (1957), 524-529
16. BECKER, K.
Filmdosimetrie.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, (1962), 104-114
17. BEWLEY, P.K.
Implications for Electron Therapy of Radiobiological Research with heavy particles.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 161, (1969), 323-336
18. CZAIKOWSKI, P.-M.
Experimentelle Untersuchung und mathematische Approximation der Tiefendosisverteilung schneller Elektronen. 2. Mitt.
Strahlentherapie 143, (1972), 416-423
19. CRAMP, W.A. u. M.ELGAT
The Effects of Ionizing Radiation on Thymidine Uptake into Escherichia coli B/r and Bs-1.
Radiat.Res. 51, (1972), 121-133
20. CRAMP, W.A. u. R.PETRUSEK
The synthesis of DNA by membrane-DNA complexes from E.coli B/r and E.coli Bs-1 after exposure to U.V. light; comparison with the effects of ionizing radiation.
Int.J.Radiat.Biol. 26, (1974), 277-284
21. DENEXAMP, J. u. J.F.FOWLER
Further investigations of the response of irradiated mouse skin.
Int.J.Radiat.Biol. 10, (1966), 435-441

2. DEWEY, D.L. u. J.W.BOAG
Modification of the Oxygen Effect when Bacteria
is given Large Pulses of Radiation.
Nature 183, (1959), 1450-1451
3. DEWEY, D.L. u. J.W.BOAG
Inaktivierung von Bakterien mittels einzelner
Elektronenimpulse.
Z.Naturforsch. 15, (1960), 372-373
24. JAEGER, R.G. u. W.HÜBNER
Dosimetrie und Strahlenschutz.
Thieme Verlag, Stuttgart, (1974)
25. DUPREIX, A., J.DUPREIX u. A.WAMBERSIE
Experiments on Relative Biological Effectiveness
of 20-MeV Electrons.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 161, (1969), 272-281
26. DERLINGER, H. u. H.JUNG
Molekulare Strahlenbiologie.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New ork, (1959)
27. EPP, E.R., H.WEISS u. A.SAN TOMASSO
The Oxygen Effect in Bacterial Cells Irradiated
with High-Intensity Pulsed Electrons.
Radiat.Res. 34, (1968), 320-325
28. EPP, E.R.
The Survival of Bacterial Cells Pulse-Irradiated
under Various Oxygen Concentrations.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 161, (1969), 337-340
29. EPP, E.R., H.WEISS, B.DJORDJEVIC u. A.SAN TOMASSO
The Radiosensitivity of Cultured Mammalian Cells
Exposed to Single High Intensity Pulses of
Electrons in Various Concentrations of Oxygen.
Radiat.Res. 52, (1972), 324-332
30. EPP, E.R., H.WEISS, N.D.KESSARIS, A.SAN TOMASSO,
J.HESLIN u. C.C.LING
Oxygen Diffusion Times in Bacterial Cells Irradiated
with High-Intensity Pulsed Electrons: New Upper
Limit to the Lifetime of Oxygen-Sensitive Species
Suspected to be Induced at Critical Sites in
Bacterial Cells.
Radiat.Res. 54, (1973), 208-213
31. FEHRENTZ, D.
Untersuchungen über die Abhängigkeit der biologischen
Wirkung von der Gewebetiefe.
Strahlentherapie 136, (1968), 56-64
31. FRICKE, H. u. J.MORSE
The Relation of Chemical, Colloidal and Biological
Effects of Roentgen Rays of Different Wavelengths to

- the Ionisation which they produce in Air.
Amer.J.Roentgenol. 18, (1927), 426-432
33. FRICKE, H. u. J. MORSE
The Actions of X-Rays on Ferrous Sulfate Solutions.
Philosophical Magazine 7, (1929), 129
 34. FRITZ-NIGGLI, H.
Biologische Versuche mit dem 31-MeV-Betatron.
Fortschr.Röntgenstr. 80, (1954), 28-38
 35. FRITZ-NIGGLI, H.
Relative biologische Wirksamkeit ultraharter
Röntgenstrahlen.
Der Radiologe 1, (1961), 286-291
 36. FRITZ-NIGGLI, H. u. H.R.SCHINZ
Biologische Wirksamkeit von 30-MeV-Elektronen in
Abhängigkeit von der Gewebetiefe und im Vergleich
mit 180-keV- und 31-MeV-Photonen. I. Letalitätstests
an einstäudigen Drosophilaembryonen.
Strahlentherapie 115, (1961), 379-393
 37. FRITZ-NIGGLI, H. u. H.R.SCHINZ
Biologische Wirksamkeit von 30-MeV-Elektronen in
Abhängigkeit von der Gewebetiefe und im Vergleich
mit 180-keV- und 31-MeV-Photonen. II. Letalitäts-
tests an vierstäudigen Drosophilaembryonen.
Strahlentherapie 118, (1962), 503-517
 38. FRITZ-NIGGLI, H.
Diskussionsbemerkung.
Symposium on High-Energy Electrons.
Hrsg.v. A.Zuppinger, G.Poretti
Springer Verlag, Berlin, (1965) 167-168
 39. HALL, E.J.
Radiation dose-rate: a factor of importance in
radiobiology and radiotherapy.
Brit.J.Radiol. 45, (1972), 81-97
 40. HALL, E.J.
Radiobiology for the Radiologist.
Hrsg.v. Harper & Row, Hagerstown, Maryland.
New York, Evanston, San Francisco, London, (1973)
 41. HARDER, D.
Spectra of Primary and Secondary Electrons in Ma-
terial Irradiated by Fast Electrons.
IAEA. International Atomic Energy Agency.
Wien (1966), 140-155
 42. HARDER, D.
Diskussionsbemerkung zur Deutung des Anstiegs der
RBE mit der Tiefe.
Symposium on High-Energy Electrons.
Hrsg.v. A.Zuppinger, G.Poretti
Springer Verlag, Berlin, (1965), 143-148

43. HAYNES, R.H. u. G.W.DOLPHIN
The Calculation of the Linear Energy Transfer, with
Special Reference to a 14 MeV Electron Beam and
10 MeV per Nucleon Ion Beams.
Phys.in Med.Biol. 4, (1959), 148-158
44. HILL, R.F.
A Radiation-Sensitive Mutant of Escherichia coli.
Biochim.biophys.Acta 30, (1958), 636-658
45. HILL, R.F. u. E.SIMSON
A Study of Radiosensitive and Radioresistant Mu-
tants of Escherichia coli Strain B.
J.gen.Microbiol. 24, (1961), 1-14
46. HILL, R.F. u. R.FEILNER
Further Studies of Ultraviolet-Sensitive Mutants
of Escherichia coli Strain B.
J.gen.Microbiol. 35, (1964), 105-114
47. HOWARD-FLANDERS, P.
Physical and Chemical Mechanisms in the Injury
of Cells by Ionizing Radiations.
Advanc.biol.med.Phys. 6, (1958), 553-560
48. HOWARD-FLANDERS, P. u. R.P.BOYCE
DNA Repair and Genetic Recombination: Studies on
Mutants of Escherichia coli Defective in these
Processes.
Radiat.Res.Suppl. 6, (1966), 156-181
49. HUANG, D.P., G.F.MAULDON, C.M.SHEN u. J.H.C.HO
Relative biological effectiveness (RBE) of 30 MeV
electrons at varying depth in tissue.
Brit.J.Radiol. 47, (1974), 795-799
50. HOWARD-FLANDERS, P., R.P.BOYCE u. L.TIERIOT
Three Loci in Escherichia coli K-12 that Control
the Excision of Pyrimidine Dimers and Certain
other Mutagen Products from DNA.
Genetics 53, (1966), 1119-1136
51. HUSSAIN, S. u. L.EHRENBERG
Prophage inductive efficiency of alkylating
agents and radiations.
Int.J.Radiat.Biol. 27, (1975), 355-362
52. IWASAKI, T., Y.KAIO u. S.ANTOKU
A Study of the Biological Effectiveness of High-
Energy Electrons at Ultra-High Dose Rates using
Dry Eggs of Artemia.
Radiat.Res. 57, (1974), 195-206
53. KÄRCHER, K.H.
Aktuelle Probleme der klinischen Strahlenbiologie.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1970)

54. HART, E.
DNA-Strand Scission and Loss of Viability after
Irradiation of Normal and Sensitized Bacterial
Cells.
Proc.nat. acad.sci.(Washington), 55, (1958),
100-104
55. HART, E. u. GUGG
Theory of dose-effect-relations.
Hndb. der physikalischen Radiologie. Vol.II, part 3
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1972)
56. HIL, J. u. J. LAUGHLIN
Dosimetry und Biological Parameters in Studies of
the Relative Biological Effectiveness of High-
energy Electron Beams.
Ann.N.Y. acad.sci. 161, (1969), 310-317
57. HIL, J. u. J. LAUGHLIN
Studies on the Biological Effectiveness of High-
energy Electron Beams at Different Depths in Tissue-
absorbing Material.
Radiat.Res. 33, (1968), 419-425
58. LINDEN, U.
Die relative biologische Wirksamkeit der Hochvolt-
strahlen in der Strahlentherapie.
Strahlentherapie 144, (1972), 679-690
59. LINDENMANN, U.
Vergleichende Untersuchungen über die Schädigungs-
kurve von Escherichia coli bei 180 keV und 31 MeV
in Zürich.
Oncologica 6, (1953), 1-26
60. LINDOR, F. u. J. ROSSMAI
Cellular Basis and Aetiology of Late Somatic
Effects of Ionizing Radiations.
Academic Press, London, (1963)
61. LOCHMANN, H.
Wirkung von UV- und Röntgenstrahlen auf Nukleinsäuren.
Diss. FU Berlin, (1961)
62. MARKUS, B.
Relative biologische Wirksamkeit von 15 MeV Elektro-
nen und 200 kV-Röntgenstrahlen auf Gerstenkeimlinge.
Strahlentherapie 112, (1960), 213-228
63. MARKUS, B. u. S. STOLINSKY
Experimente zum Einfluß des Energiespektrums schnel-
ler Elektronen auf biologische Reaktionen.
Strahlentherapie 115, (1961), 394-403

64. MARKUS, B. u. E.STICINSKY
Der Einfluß des Energiespektrums von 14-MeV-Elektronen und die vergleichsweise Wirkung von 14-MeV-Elektronen, 14-MeV- und 200-kV-Röntgenstrahlen auf Drosophila-Eier.
Strahlentherapie 120, (1963), 262-268
65. MARKUS, B. u. H.KOLLIPOULOU
Ein qualitativer biologischer Wirkungsunterschied nach Bestrahlung von Teilungsgewebe mit schnellen Elektronen verschiedenen Energiespektrums.
Biophysik 2 (1965), 263-270
66. MARKUS, B.
Physikalische und biologische Tiefendosiskurven schneller Elektronen.
Symposium on High-Energy Electrons.
Hrsg. von A.Zuppinger, C.Poretti.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1965)
67. McGRATH, R.A. u. R.W.WILLIAMS
Reconstruction in vivo of Irradiated Escherichia coli Deoxyribonucleic Acid; the Rejoining of Broken Pieces.
Nature 212, (1966), 534-535
68. McGRATH, R.A., R.W.WILLIAMS u. D.C.SWARTZENDRUBER
Breakdown of DNA in X-Irradiated Escherichia coli.
Biophys.J. 6, (1966), 113-122
69. MILETIĆ, B., Z.KUĆAN u. Lj.ZAJEC
Synthesis of DNA in X-Irradiated Escherichia coli B.
Biochem.Biophys.Res.Comm. 4, (1961), 343-347
70. MOSS, S.H. u. D.J.G.DAVIES
Repair in UV-Irradiated Escherichia coli.
J.Bact. 120, (1974), 15-19
71. MUNSON, R.J., G.J.NEARY, B.A.BRIDGES u. R.J.PRESTON
The sensitivity of Escherichia coli to ionizing particles of different LETs.
Int.J.Radiat.Biol. 13, (1967), 205-224
72. NEUERT, H.
Experimentalphysik für Mediziner, Zahnmediziner, Pharmazeuten, Biologen.
Bibliographisches Institut AG. Mannheim, Wien, Zürich, (1969)
73. PERSON, S. u. M.H.SCLAIR
DNA Degradation by Decay from Incorporated Tritium Compounds in Escherichia Coli.
Radiat.Res. 33, (1968), 66-73

74. POLLARD, E.C. u. P.K.WELLER
Postirradiation Permeability of Escherichia coli Cells.
Radiat.Res. 35, (1968), 722-739
75. POLLARD, E.C., D.BILLEN u. P.M.ACHEY
Kinetic studies of the effect of restauration of a
required amino acid on post-irradiation DNA degra-
dation and cell permeability.
Int.J.Radiat.Biol. 26, (1974), 107-119
76. POLLARD, E. u. C.VOGLER
Radiation Action on some Metabolic Processes in
Escherichia coli.
Radiat.Res. 15, (1961), 109-119
77. POLLARD, E.C. u. P.M.ACHEY
Radiation Action on DNA in Bacteria.
Science 71, (1964), 71-74
78. POLLARD, E.C.
The Effect of Ionizing Radiation on the Molecular
Biology of Escherichia coli.
Current Topics in Radiation Research 6, (1970), 51-125
79. POLLARD, E.C. u. E.P.RANDALL
Studies on the Inducible Inhibitor of Radiation-
Induced DNA-Degradation of Escherichia coli.
Radiat.Res. 55, (1973), 265-279
80. PECEVSKY-KUCAN, I. u. Z.KUCAN
Breakdown of ribosomal RNA caused by ionizing or
ultraviolet Irradiation of several bacterial strains.
Int.J.Radiat.Biol. 17, (1970), 163-171
81. PETERS, K. u. G.BREITLING
Biologische Studien zur Energieübertragung hoch-
energetischer Elektronen.
Strahlentherapie 122, (1963), 83-90
82. PLATZMANN, R.L.
Vortex 23, (1962), 372
83. THE SUB-COMMITTEE ON RADIATION DOSIMETRY (SCRAD) of
the AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE
Protocol for the Dosimetry of High Energy Electrons.
Phys.in Med.Biol. 11, (1966), 505-520
84. ROBINSON, E.
RBE in Depth of High-Energy Electrons Using Cell
Cultures.
Front.Radiation Ther.Onc. 2, (1968), 116-123
85. ROBINSON, E. u. T.L.ERVIN
A Study of the Relative Biological Effectiveness for
35-MeV-Electrons with Mammalian Cells. (100% - 10%
Depth-Dose Levels).
Ann.N.Y.Acad.Sci. 161, (1969), 301-309

86. RÖRSCH, A., A.EDELMAN, C.VAN DER KAMP u. J.A.COHN
Phenotypic and Genotypic Characterization of Ra-
diation Sensitivity in *Escherichia coli* B.
Biochim.biophys.Acta 61, (1962), 278-289
87. SETLOW, J.K. u. R.B.SETLOW
Nature of the Photoreactivable Ultraviolet Lesion
in DNA.
Nature 197, (1963), 560-562
88. SETLOW, J.K.
Photoreactivation.
Radiat.Res.Suppl. 6, (1966), 141-155
89. SCHINZ, H.R. u. H.FRITZ-NIGGLI
Strahlenbiologische Effekte mit 30-MeV-Elektronen.
Radiol.clin.(Basel) 25, (1956), 371-383
90. SCHULZ, R.J., S.SCHULTZ u. C.BOTSTEIN
Clinical and Physical Aspects of Electron Beam Therapy.
Radiology 80, (1963), 301-303
91. SCHWARZ, G., R.BERG u. C.BOTSTEIN
Changes in the Relative Biological Effectiveness
(RBE) of a 35-MeV Electron Beam.
Amer.J.Roentgenol. 97, (1966), 1049-1052
92. TOLUN, A., R.CHRISTENSEN u. E.C.POLLARD
Repair of Radiation-Induced Strand Breaks as Related
to the Inducible Inhibitor of Postirradiation DNA
Degradation.
Biophys.J. 14, (1974), 691-696
93. TOWN, C.D.
Effect of High Dose Rates on Survival of Mammalian
Cells.
Nature 215, (1967), 847-848
94. TOWN, C.D.
Production and Repair of Radiochemical Damage in
Escherichia coli Deoxyribonucleic Acid; its Modifi-
cation by Culture Conditions and Relation to Survival.
J.Bact. 105, (1970), 127-135
95. TOWN, C.D.
DNA Repair in *E.coli* after X-Irradiation and its
Relevance to Mammalian Systems.
Proceedings XI.Int.Cancer Congress, Vol.1 (1974),
157-163
96. TROTT, K.-R.
Strahlenwirkungen auf die Vermehrung von Säugetier-
zellen.
Handbuch der Medizinischen Radiologie. Vol.II, Part 3,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1972)
S. 43-113

97. WACHSMANN, F. u. G.KORB
Versuche über die Zunahme der biologischen Wirksamkeit schneller Elektronen in der Tiefe.
Biophysik 2, (1964), 11-15
98. WACKER, A., H.DELLMWEG u. D.JACHERTS
Thymindimerisierung und Überlebensrate bei Bakterien.
J.mol.Biol. 4, (1962), 410-412
99. WAMBERSIE, A., A.DUTREIX, J.DUTREIX, J.LELLOUCH, E.MOUSACCHI u. M.TUBIANA
Efficacité biologique relative d'un faisceau d'électrons de 20 MeV en fonction de la profondeur.
Int.J.Radiat.Biol. 10, (1965), 261-275
100. WAMBERSIE, A., A.DUTREIX, J.DUTREIX u. M.TUBIANA
Depth Dose Curves Determined by Ionisation, Film Density, Ferrous Sulphate and Survival Rate of Coli Bacteria and Diploid Yeast Using a 20-MeV-Electron Beam.
Symposium on High-Energy Electrons.
Hrsg.von A.Zuppinger, G.Poretti.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1965)
140-142
101. WAMBERSIE, A.
Contribution à l'étude de l'efficacité biologique relative des faisceaux de photons et d'électrons de 20 MeV du Betatron.
J.belge Radiol. Monographie 1, (1967)
102. WAMBERSIE, A. u. A.DUTREIX
RBE as a Function of Depth in High-Energy Electron and Photon Beams.
Front.Radiation Ther.Onc. 2, (1968), 104-115
103. WITZEL, C.
Versuche zur Induktion auxotropher Mutanten des strahlensensiblen Keimes E.coli Bs-1.
med.Diss. FU Berlin (1971)
104. WIDERN, R.
Interraldosen für 200 keV-Röntgen- und für Megavoltstrahlen.
Strahlentherapie 110, (1959), 1-9
105. WIDERN, R.
Physikalische Untersuchungen zur Therapie mit hoch-energetischen Elektronenstrahlen.
Strahlentherapie 113, (1960), 161-177
106. WIDERN, R.
Distribution of δ - Electrons in a Body Irradiated with High-Energy Electrons.
Symposium on High-Energy Electrons.
Hrsg. von A.Zuppinger, G.Poretti.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1965)
33-36

107. WIDERÖE, R.
High-Energy Electron Therapy and the Two-Component
Theory of Radiation.
Acta Radiol. 4, (1966), 257-278
108. WEISS, H., E.R.EPP, J.M.HESLIN, C.C.LING u.
A.SANTOMASSO
Oxygen depletion in cells irradiated at ultra-high
dose-rates and at conventional dose-rates.
Int.J.Radiat.Biol. 26, (1974), 17-29

13.12.51

Am 15.11.1950 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Oskar Altendorf und der Fachärztin für Orthopädie, Dr. Elisabeth Altendorf, geb. Schmidt, in Berlin geboren.

Ich besuchte die 14. Grundschule in Berlin-Charlottenburg und anschließend das Franziskus-Gymnasium in Berlin-Schöneberg, an dem ich am 19.1.1970 die Reifeprüfung bestand. Im Sommersemester 1970 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin, das ich am 9.2.1976 mit Absolvierung des Staatsexamens abschloß.

Bis zur Geburt meiner Tochter Claudia Daniela am 18.4.1976 war ich am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Freien Universität Berlin als Medizinalassistentin tätig.

Zum Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. D. Hartmann für die Überlassung des Themas und für die mir jederzeit freundlich gewährte Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Frau Aichele sowie den Angehörigen des Instituts für Medizinische Physik des Rudolf-Virchow-Krankenhauses für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und für das Überlassen von Bestrahlungszeiten am Betatron.

**SCHNELL
DRUCK
STEGLITZ**

BERLINICKESTRASSE 14-15
1000 BERLIN 41

791 80 80

